ELSEVIER
URBAN & FISCHER

Claudia Dellas

mit dem **Plus** im Web
Zugangscode im Buch

last minute Pharmakologie



FIT FÜRS EXAMEN IN 4 TAGEN!

URBAN & FISCHER

C. Dellas

Last Minute

Pharmakologie

In der Reihe Last Minute erscheinen folgende Titel:

- Last Minute Anatomie
- Last Minute Biochemie
- Last Minute Chirurgie
- Last Minute Gynäkologie und Geburtshilfe
- Last Minute Innere Medizin
- Last Minute Mikrobiologie
- Last Minute Neurologie
- Last Minute Pädiatrie
- Last Minute Pathologie
- Last Minute Pharmakologie
- Last Minute Physiologie
- Last Minute Psychiatrie und Psychotherapie

Claudia Dellas

Last Minute Pharmakologie

1. Auflage

ELSEVIER URBAN & FISCHER

URBAN & FISCHER München

Zuschriften und Kritik an:
Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, Hackerbrücke 6, 80335 München
E-Mail: medizinstudium@elsevier.de

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.

1. Auflage 2011

Der Urban & Fischer Verlag ist ein Imprint der Elsevier GmbH.

11 12 13 14 5 4 3 2 1

Um den Textfluss nicht zu stören, wurde bei Berufsbezeichnungen die grammatikalisch maskuline Form gewählt. Selbstverständlich sind in diesen Fällen immer Frauen und Männer gemeint.

Planung: Christina Nussbaum, Dr. Katja Weimann, Elsevier Deutschland, München
Lektorat: Hans Reuter, Schäffler & Kollegen GmbH, Augsburg
Herstellung: Peter Sutterlitte, München
Satz: abavo GmbH, Buchloe/Deutschland; TnQ, Chennai/Indien
Druck und Bindung: Printer Trento, Italien
Umschlaggestaltung: SpieszDesign, Neu-Ulm
Titelfotografie: © GettyImages/Kick Images/Tsoi Hoi Fung

ISBN 978-3-437-43011-4

Aktuelle Informationen finden Sie im Internet unter **www.elsevier.de** und **www.elsevier.com**

Vorwort

Durch die Änderung der Prüfungsordnung im Fach Humanmedizin und mit der Einführung des „Hammerexamens“ besteht ein Bedarf an neuen Lehrbüchern zur gezielten Vorbereitung auf das abschließende Examen nach 6 Jahren Medizinstudium. Mit dem Titel *Last Minute* Pharmakologie steht Ihnen ein Lehrbuch zur Verfügung, das alle prüfungsrelevanten Aspekte vermittelt und mit dem Sie das geballte Wissen in kurzer Zeit lernen können. In dieser letzten Phase Ihres Studiums haben Sie bereits das Fach Pharmakologie erfolgreich absolviert. Jetzt ist nur noch eine Wiederholung des Wichtigsten notwendig.

Genau hier setzt dieses Buch an. Damit Sie auf die IMPP-Fragen gut vorbereitet sind, wurden bei der Erstellung alle Pharmakologiefragen der Staatsexamina ab 2005 berücksichtigt und häufig gefragte Themen intensiver dargestellt. Der Lerntext ist ansonsten knapp gehalten, auf Zusatzwissen und Hintergrundinformationen wurde verzichtet, damit Sie keine Zeit verlieren. Deshalb ist dieser *Last-Minute*-Titel **das** Pharmakologiebuch zur Prüfungsvorbereitung. Nicht mehr und nicht weniger.

Für das semester- oder vorlesungsbegleitende Lernen ist dieses Buch nicht geeignet. Dafür dient der Crashkurs Pharmakologie. So wundert es nicht, dass Sie einiges Bewährtes aus dem beliebten Crashkurs in diesem Buch wiederfinden werden. Aber im Gegensatz zum Crashkurs erfolgt zugunsten einer kürzeren Darstellung hier keine Trennung zwischen der allgemeinen und der speziellen Pharmakologie. Dafür wurden ähnliche Wirkstoffklassen oft zusammengefasst oder Unterschiede verschiedener Substanzen klar gegenübergestellt, denn die Fragen des IMPP sind häufig substanzübergreifend. Diese Struktur soll Ihnen das Lernen für die Prüfung erleichtern und überflüssige Wiederholungen vermeiden: Denn *Last Minute* Pharmakologie vermittelt das Wissen kompakt.

Ich wünsche Ihnen eine erfolgreiche Prüfung!

Im Frühjahr 2011

Priv.-Doz. Dr. med. Claudia Dellas

So nutzen Sie das Buch

Prüfungsrelevanz
Die Elsevier-Reihe *Last Minute* bietet Ihnen die Inhalte, zu denen in den Examina der letzten fünf Jahre Fragen gestellt wurden. Eine Farbkennung gibt an, wie häufig ein Thema gefragt wurde, d. h. wie prüfungsrelevant es ist:

- Kapitel in violett ■ kennzeichnen die Inhalte, die in bisherigen Examina sehr häufig geprüft wurden.
- Kapitel in grün ■ kennzeichnen die Inhalte, die in bisherigen Examina mittelmäßig häufig geprüft wurden.
- Kapitel in blau ■ kennzeichnen die Inhalte, die in bisherigen Examina eher seltener, aber immer wieder mal geprüft wurden.

Lerneinheiten
Das gesamte Buch wird in Tages-Lerneinheiten unterteilt.
Diese werden durch eine „Uhr" dargestellt: Die Ziffer gibt an, in welcher Tages-Lerneinheit man sich befindet.
Jede Tages-Lerneinheit ist in sechs Abschnitte unterteilt: Der ausgefüllte Bereich zeigt, in welchem Sie sich befinden.

Und online finden Sie zum Buch

- Original-IMPP-Fragen
- zu jedem Kapitel typische Fragen und Antworten aus der mündlichen Prüfung.

■ CHECK-UP

Check-up-Kasten: Fragen zum Kapitel als Selbsttest

Merkekasten:
wichtige Fakten, Merkregeln

Klinische Informationen

Adresse

Priv.-Doz. Dr. med. Claudia Dellas
Fachärztin für Innere Medizin
Herzzentrum Göttingen – Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
E-Mail: dellas@med.uni-goettingen.de

Abkürzungen

→	führt zu, bewirkt
↑	erhöht, gesteigert
↓	erniedrigt, gesenkt
↔	unverändert, kein Einfluss
5-ASA	5-Aminosalicylsäure
5-FU	5-Fluorouracil
5-HT	5-Hydroxytryptamin = Serotonin
λ	lambda, Blut-Gas-Verteilungskoeffizient
μ	my, Mikro-, 1 Millionstel, 10^{-6}
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ACTH	adrenokortikotropes Hormon
ACVB	aortokoronarer Venenbypass
ADP	Adenosindiphosphat
AML	akute myeloische Leukämie
AP	Aktionspotenzial
Ara-C	Cytosinarabinosid = Cytarabin
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Antithrombin, Angiotensin
AUC	Area under the curve
AV-Block	Atrioventrikular-Block
AV-Knoten	Atrioventrikular-Knoten
AZ	Allgemeinzustand
BtmV	Betäubungsmittel-Verordnung
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CD	Cluster of differentiation
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CML	chronische myeloische Leukämie
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
COMT	Catecholamin-O-Methyltransferase
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
COX	Cyclooxygenase
CSE	Cholesterinsynthese-Enzym
CYP	Cytochrom P450
CYP3A4	Cytochrom-P450-Untertyp 3A4
DHT	5α-Dihydrotestosteron
DMPS	2,3-Dimercaptopropan-1-sulfonsäure
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
D-Rezeptor	Dopamin-Rezeptor
E.	Escherichia
E605	Parathion
EC_{50}, ED_{50}	Effektdosis
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EMEA	European Medicines Agency
EPM	extrapyramidalmotorische Störungen
FE	fokale Epilepsie
FSH	follikelstimulierendes Hormon
GABA	γ-Amino-n-buttersäure, Gammaaminobuttersäure
GE	generalisierte Epilepsie
GFR	glomeruläre Filtrationrate
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
GLP-1	Glucagon like peptide 1
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
GP	Glykoprotein
GTN	Glyceroltrinitrat
H-Antagonist	Histamin-Antagonist
Hb	Hämoglobin
HbA_{1c}	Glykohämoglobin, glykiertes Hämoglobin
HCO_3^-	Hydrogencarbonat
HCT	Hydrochlorothiazid
HDL	High-density lipoproteins
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HF	Herzfrequenz
HIT	heparininduzierte Thrombozytopenie
HIV	Human immunodeficiency virus
HMG-CoA	Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A
H. p.	Helicobacter pylori
H-Rezeptor	Histamin-Rezeptor
HSV	Herpes-simplex-Virus
HWZ	Halbwertszeit
HZV	Herz-Zeit-Volumen
i.a.	intraarteriell
IE	Insulineinheit
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
i.m.	intramuskulär
IMPP	Institut für medizinische und pharmazeutische Prüfungsfragen
INH	Isoniazid
INI	Integraseinhibitor
INR	International Normalized Ratio
ISDN	Isosorbiddinitrat
ISMN	Isosorbidmononitrat
i.v.	intravenös
K_D	Dissoziationskonstante
KHK	koronare Herzkrankheit
LA	Lokalanästhetikum
LAH^+	ionisiertes Lokalanästhetikum
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	Low-density lipoproteins
LGS	Lennox-Gastaut-Syndrom

LH	luteinisierendes Hormon
LHRH	luteinisierendes Hormon Releasing Hormon
LSD	Lysergsäurediethylamid
M.	Musculus
MAC	minimale alveoläre Konzentration, bei der 50 % der Patienten keine Abwehrbewegungen auf eine Hautinzision zeigen
MAO	Monoaminooxidase
M-Rezeptor	Muscarin-Rezeptor
MRSA	methicillinresistente Staphylococcus-aureus-Stämme
NA	Noradrenalin
NK_1-Rezeptor	Human-Substanz-P-Neurokinin-1-Rezeptor
NLA	Neuroleptanalgesie
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NMH	niedermolekulares Heparin
NNR	Nebennierenrinde
NNRTI	nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NO	Stickstoffmonoxid
NPH-Insulin	neutrales Protamin-Hagedorn-Insulin, Isophan-Insulin
NRTI	nukleosidische, nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NSAID	Nonsteroidal antiinflammatory drugs
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDE3, PDE5	Phosphodiesterase 3 und 5
PEP	Postexpositionsprophylaxe
PG	Prostaglandin
pH	pondus Hydrogenii, Potenz der H^+-Konzentration
PI	Proteaseinhibitoren
p.o.	per os
PPAR-γ	Peroxisomen-Proliferator-aktivierter Rezeptor vom γ-Subtyp
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
PTT, PTZ	Partial thromboplastin time, Thromboplastinzeit
PTU	Propylthiouracil
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Blutdruck gemessen nach Riva-Rocci
rt-PA	Recombinant tissue plasminogen activator
SA-Block	sinoatrialer Block
s.c.	subkutan
SSRI	selektive Serotonin-Re-uptake-Hemmer
SSW	Schwangerschaftswoche
STEMI	ST elevation myocardial infarction
T_3	Trijodthyronin
T_4	Thyroxin
Tbc	Tuberculosis
TIA	transitorische ischämische Attacke
TIVA	totale intravenöse Anästhesie
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
t-RNA	Transfer-Ribonukleinsäure
TSH	thyreoideastimulierendes Hormon, Thyreotropin
UFH	unfraktioniertes Heparin
VD	Verteilungsvolumen
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VLDL	Very-low-density lipoproteins
Z.n.	Zustand nach
ZNS	zentrales Nervensystem

Abbildungsnachweis

Der Verweis auf die jeweilige Abbildungsquelle befindet sich bei allen Abbildungen im Buch am Ende des Legendentextes in eckigen Klammern.

Alle nicht besonders gekennzeichneten Grafiken und Abbildungen © Elsevier GmbH, München.

V 485 Schäffler & Kollegen, Augsburg

Inhaltsverzeichnis

1 Pharmakologische Parameter

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik beschreibt Resorption, Verteilung und Elimination eines Pharmakons.

Resorption

Aufnahme eines Pharmakons in die Blutbahn. Die Lipidmembran ist die größte Barriere.
Es gibt verschiedene Transportmechanismen:

- **Diffusion**: passiver Transport entlang des Konzentrationsgradienten oder carriervermittelt über Transporter und Kanäle. Die Diffusion ist abhängig von der Lipophilie, dem Ionisationsgrad und dem Konzentrationsgefälle des Pharmakons
  - Funktioniert umso besser, je lipophiler das Pharmakon ist
  - Schlecht bei ionisierten Substanzen. Die Ionisation ist wiederum abhängig vom pH-Wert: Bei niedrigem pH-Wert ist die Base geladen und diffundiert schlecht, die Säure ist ungeladen und diffundiert gut. Bei höherem pH-Wert ist es umgekehrt
  - Der Konzentrationsgradient wird durch die Durchblutung beeinflusst: je höher die Durchblutung, umso schneller der Abtransport der resorbierten Substanz
- **Aktiver Transport** unter Energieverbrauch
- **Vesikulärer Transport**: rezeptorvermittelte Endozytose.

Verteilung

Nach der Resorption verteilt sich ein Pharmakon in verschiedenen Kompartments (Stoffwechselräume des Körpers). Die Verteilung ist abhängig von:

- **Lipophilie und Molekülgröße**:
  - Lipophile Substanzen reichern sich im Fettgewebe an
  - Hydrophile, kleine Moleküle verteilen sich im Gesamtkörperwasser, große Moleküle nur extrazellulär
- **Durchblutung** des Gewebes: Bei starker Durchblutung eines Organs reichert sich das Pharmakon zunächst dort an. Bei Erreichen des Verteilungsgleichgewichts wird es auf andere Organe umverteilt
- **Durchlässigkeit der Barriere**: je dichter die Barriere, umso undurchlässiger für hydrophile Substanzen, z. B. bei der Blut-Hirn-Schranke
- **Plasmaeiweißbindung**: je lipophiler ein Pharmakon, desto höher ist die Plasmaeiweißbindung.

Elimination

Die Elimination umfasst den Metabolismus und die Ausscheidung eines Pharmakons.

Metabolismus. Hat zur Aufgabe, das Pharmakon in weniger toxische Stoffwechselprodukte zu überführen und ihre Ausscheidung zu verbessern. Der Metabolismus verläuft häufig in zwei Phasen:

- Phase I: Oxidation, Reduktion, Hydrolyse oder Hydratisierung. Häufig sind die Cytochrom-P450-Enzyme an diesem Schritt beteiligt
- Phase II: Konjugation u. a. mit Glukuronsäure, Sulfat, Glycin oder Glutathion.

Prodrugs: Durch Metabolisierung wird die unwirksame Ausgangssubstanz in einen aktiven Wirkstoff umgewandelt.
Giftung: Durch Metabolisierung entstehen giftige Metaboliten, z. B. entsteht bei der Metabolisierung von Paracetamol ein toxisches Zwischenprodukt, das durch Konjugation entgiftet wird (→ Kap. 13).

- Wichtige **Induktoren** von Cytochrom P450: Barbiturate, Carbamazepin, Griseofulvin, Phenytoin, Rifampicin, Inhaltsstoffe des Zigarettenrauchs
- Wichtige **Inhibitoren** von Cytochrom P450: Chloramphenicol, Cimetidin, Grapefruitsaft, Makrolidantibiotika.

Ausscheidung. Erfolgt renal oder biliär, selten über Darm oder Lunge.
Die renale Elimination wird bestimmt durch:

- Glomeruläre Filtration: gut bei kleinmolekularen und ungebundenen Substanzen
- Tubuläre Sekretion: z. B. Penicillin über den Säuresekretionsmechanismus
- Tubuläre Rückresorption:
  - Lipophile Substanzen werden rückresorbiert und deshalb kaum renal eliminiert
  - Der pH-abhängige Ionisierungsgrad spielt eine Rolle: Protonierte Substanzen werden schlecht rückresorbiert und deshalb vermehrt ausgeschieden.

Pharmakokinetische Parameter

- **Orale Bioverfügbarkeit**: Anteil der applizierten Dosis, der den systemischen Kreislauf erreicht. Abhängig von Galenik (Darreichungs-

form des Medikaments), Resorption und First-pass-Effekt

- **First-pass-Effekt**: präsystemische Eliminierung eines Pharmakons durch Metabolisierung, z. B. in Darmmukosa und Leber
- **Verteilungsvolumen (V_D)**: Volumen, in dem sich ein Pharmakon verteilt. V_D [l/kg] = Menge [g] ÷ Plasmakonzentration [g/l] je kg Körpergewicht
- **Clearance**: Plasmavolumen, das pro Zeiteinheit von der entsprechenden Substanz befreit wird in ml/min
- **Sättigungsdosis**: Dosis zum Erzielen einer initialen therapeutischen Konzentration. Abhängig vom V_D, unabhängig von Elimination
- **Erhaltungsdosis**: Dosis zum Aufrechterhalten einer therapeutisch wirksamen Konzentration. Abhängig von Elimination, unabhängig vom V_D
- **Halbwertszeit (HWZ)**: Zeit, in der die Plasmakonzentration einer Substanz auf die Hälfte reduziert wird. HWZ = in 2 × V_D ÷ Clearance
- **Eliminationskinetik 1. Ordnung**: Pro Zeiteinheit wird immer der gleiche Anteil der Ausgangskonzentration ausgeschieden. Gilt für die meisten Substanzen. HWZ ist konstant und unabhängig von der Dosis. Nach 4–5 Halbwertszeiten ist eine Substanz praktisch vollständig eliminiert oder bei kontinuierlicher Gabe ein Gleichgewichtszustand erreicht
- **Eliminationskinetik 0. Ordnung**: Pro Zeiteinheit wird immer die gleiche Menge eliminiert. Betrifft nur wenige Substanzen, z. B. Phenytoin, ASS bei hoher Dosierung, Ethanol. HWZ ist nicht konstant, sondern abhängig von der Dosis
- **Area under the curve (AUC)**: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, die die bioverfügbare Menge eines Arzneistoffs zeitlich widerspiegelt.

CHECK-UP

- ☐ Welche Parameter gehen in die Berechnung des Verteilungsvolumens und der Halbwertszeit ein?
- ☐ Worin liegt der Unterschied bei der Eliminationskinetik 1. und 0. Ordnung?

Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik beschreibt den Wirkmechanismus, die Wirkqualität und die Wirkstärke eines Pharmakons.

- **Effektdosis (ED_{50}, EC_{50})**: Dosis, bei der 50 % der Individuen eine bestimmte Wirkung zeigen
- **Therapeutische Breite**: ist ein Maß für die Sicherheit eines Pharmakons zwischen therapeutischer und toxischer Wirkung. Je größer die therapeutische Breite, desto sicherer das Pharmakon
- **Potenz**: Wirkstärke zum Erlangen eines definierten Effekts. Je kleiner die EC_{50}, desto größer die Potenz
- **Intrinsische Aktivität**: Fähigkeit eines Pharmakons, nach Bindung an den Rezeptor eine bestimmte Wirkung auszulösen. Je höher die intrinsische Aktivität, desto höher die Wirksamkeit
- **Affinität**: Die Affinität eines Pharmakons zum Rezeptor wird durch die Dissoziationskonstante K_D beschrieben. Je kleiner K_D, desto höher die Affinität
- **Agonist**: stimuliert den Rezeptor und erzielt eine Wirkung. Er besitzt Affinität und intrinsische Aktivität.
  - Voller Agonist: besitzt volle Wirksamkeit
  - Partieller Agonist: besitzt geringere Wirksamkeit und ist sowohl agonistisch als auch antagonistisch wirksam
  - Synergisten: verschiedene Agonisten mit gesteigerter Gesamtwirkung
- **Antagonist**: bindet an den Rezeptor, erzielt jedoch keine Wirkung. Er besitzt Affinität, aber keine intrinsische Aktivität.
  - **Kompetitiver** Antagonist: verdrängt Agonisten vom Rezeptor und verschiebt dessen

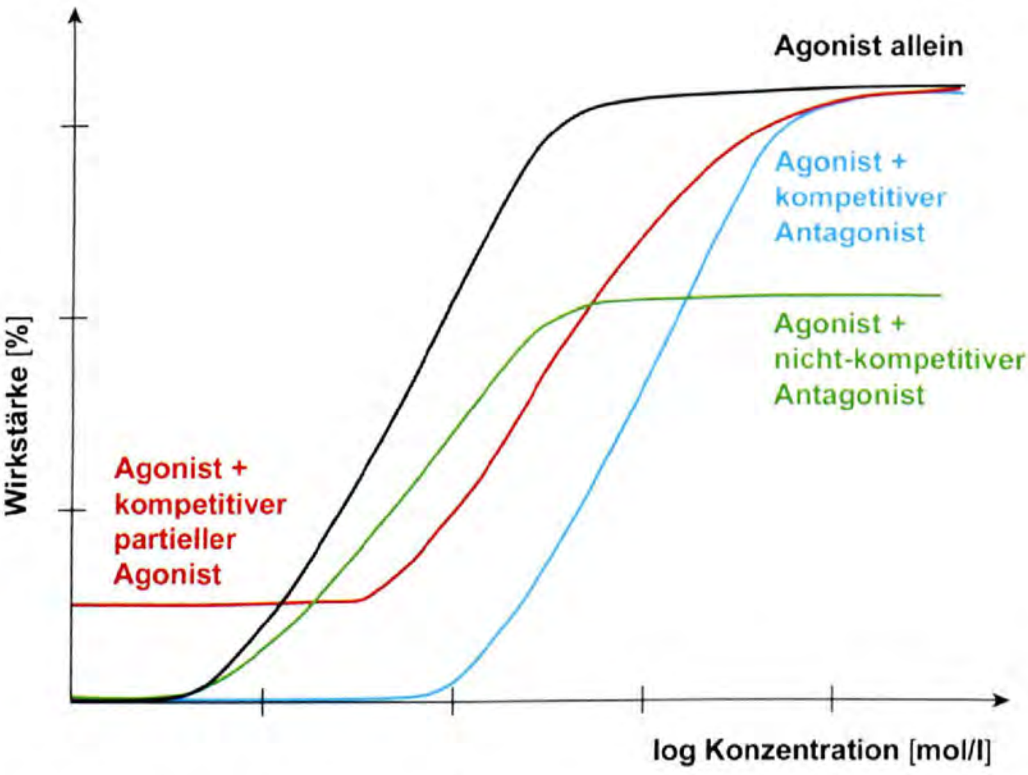


Abb. 1.1 Wirkungen von Antagonisten auf die Dosis-Wirkungskurve eines reinen Agonisten [V 485]

Dosis-Wirkungskurve nach rechts (EC_{50} ↑, maximale Wirkung ↔, ➜ Abb. 1.1)
- **Nichtkompetitiver** Antagonist: wirkt allosterisch am Rezeptor, sodass der Agonist nicht mehr wirksam wird. Die Dosis-Wirkungskurve des Agonisten flacht ab (EC_{50} ↔, maximale Wirkung ↓, ➜ Abb. 1.1)
- **Funktionelle** Antagonisten: lösen als Agonisten an unterschiedlichen Rezeptoren entgegengesetzte Antworten am gleichen Gewebe oder Organ aus. Histamin z. B. löst Bronchokonstriktion über H_1-Rezeptoren und Salbutamol Bronchodilatation über β_2-Rezeptoren aus. Ihr Antagonismus bezieht sich daher nicht auf ihre „Tätigkeit" am Rezeptor, sondern auf ihre Wirkung

- **Toleranz**: Gewöhnung an ein Pharmakon bei wiederholter Applikation. Die Dosis muss erhöht werden, um die gleiche Wirkung zu erzielen. Kann pharmakokinetisch bedingt sein, z. B. beschleunigter Abbau des Pharmakons, oder pharmakodynamisch, z. B. Downregulation von Rezeptoren
- **Tachyphylaxie**: Schnellgewöhnung innerhalb von Minuten bis Stunden
- **Rebound-Effekt**: Entzugssymptomatik bei zu schnellem Absetzen eines Pharmakons
- **Bioäquivalenz zweier Pharmaka**: bedeutet gleiches Wirkprofil und damit auch gleiche Nebenwirkungen. AUC und Zeitverlauf der Blutkonzentrationen sind praktisch identisch.

CHECK-UP

☐ Welche Auswirkungen haben ein kompetitiver und nichtkompetitiver Antagonist auf die Dosis-Wirkungskurve eines Agonisten?

Arzneiformen, Arzneimittelprüfung

Arzneiformen

Nur die Arzneiformen zur Anwendung auf der Haut werden näher erläutert, da diese Begriffe nicht so gängig sind, aber gern vom IMPP gefragt werden.

- **Salben**: einphasige Mischungen aus lipophilen Grundlagen, z. B. Vaseline, in welche die Arzneistoffe zugesetzt werden
- **Cremes**: zweiphasige oder mehrphasige Emulsionen, entweder als Öl-in-Wasser- oder als Wasser-in-Öl-Emulsion
- **Pasten**: Salben, in denen pulverförmige Bestandteile verteilt sind. Pasten sind relativ konsistent, aber noch streichfähig, z. B. weiche Zinkpaste
- **Puder**: bestehen aus streufähigen Feststoffen, welche fein pulverisiert sind
- **Schüttelmixtur**: Suspension von Feststoffen als Puder in Flüssigkeit.

Arzneimittelprüfung

Bevor ein Medikament seine Zulassung vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder von der europäischen Zulassungsbehörde EMEA (European Medicines Agency) erhält, muss es präklinische und klinische Phasen (I–IV) der Arzneimittelprüfung durchlaufen.

Tab. 1.1 Phasen der Arzneimittelprüfung

Phase	Ziel der Anwendung	Anzahl der Probanden
präklinisch	Testung auf Toxizität inkl. Mutagenität und Teratogenität, Pharmakodynamik und Pharmakokinetik an Zellkulturen und Tieren	
I	Prüfung von Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit, Dosis-Wirkungskurve, Verträglichkeit	Wenige gesunde Probanden. **Ausnahme**: keine Prüfung von gefährlichen Substanzen wie Zytostatika an Gesunden
II	Wirksamkeitsprüfung und Dosisfindung	Wenige Patienten
III	Nachweis der Wirksamkeit, Sicherheit und Überlegenheit gegenüber bisherigen Therapien, Erfassung von unerwünschten Wirkungen	Viele Patienten. Meist multizentrisch
Zulassung für 5 Jahre, Verschreibungspflicht der Substanz		
IV	Arzneimittelüberwachung, Nachweis seltener Nebenwirkungen	Alle Patienten, die das Medikament einnehmen

CHECK-UP

☐ Beschreiben Sie die klinischen Phasen der Arzneimittelprüfung.

2 Vegetatives Nervensystem

Parasympathomimetika

Wirkstoffe

- **Direkte** Parasympathomimetika (Muskarinrezeptoragonisten): Carbachol, Pilocarpin
- **Indirekte** Parasympathomimetika (Acetylcholinesterasehemmer):
  - Edrophonium, Donepezil
  - Carbaminsäureester: Di-, Neo-, Pyrido-, Physo-, Rivastigmin
  - Phosphorsäureester: keine Medikamente, sondern Insektizide.

Wirkmechanismus

Im parasympathischen Nervensystem dient Acetylcholin als Transmitter zwischen dem 1. und 2. Neuron und bindet dort an nicotinerge Rezeptoren. Am Endorgan ist Acetylcholin ebenfalls Transmitter und bindet dort an muskarinerge Rezeptoren (→ Abb. 2.1).

- Nicotinrezeptoren sind selbst Kationenkanäle, nicht G-Protein-gekoppelt und bewirken eine Depolarisation der Membran
- Muskarinrezeptoren sind G-Protein-gekoppelt und beeinflussen die Leitfähigkeit von Kationenkanälen.

Abbau. Im synaptischen Spalt wird Acetylcholin rasch durch die Acetylcholinesterase in Acetat und Cholin gespalten (→ Abb. 2.2): Bindung von Acetylcholin an das esteratische Zentrum des Enzyms → Acetylierung des esteratischen Zentrums am Serin → Abspaltung von Cholin → Freisetzung des verbleibenden Acetats

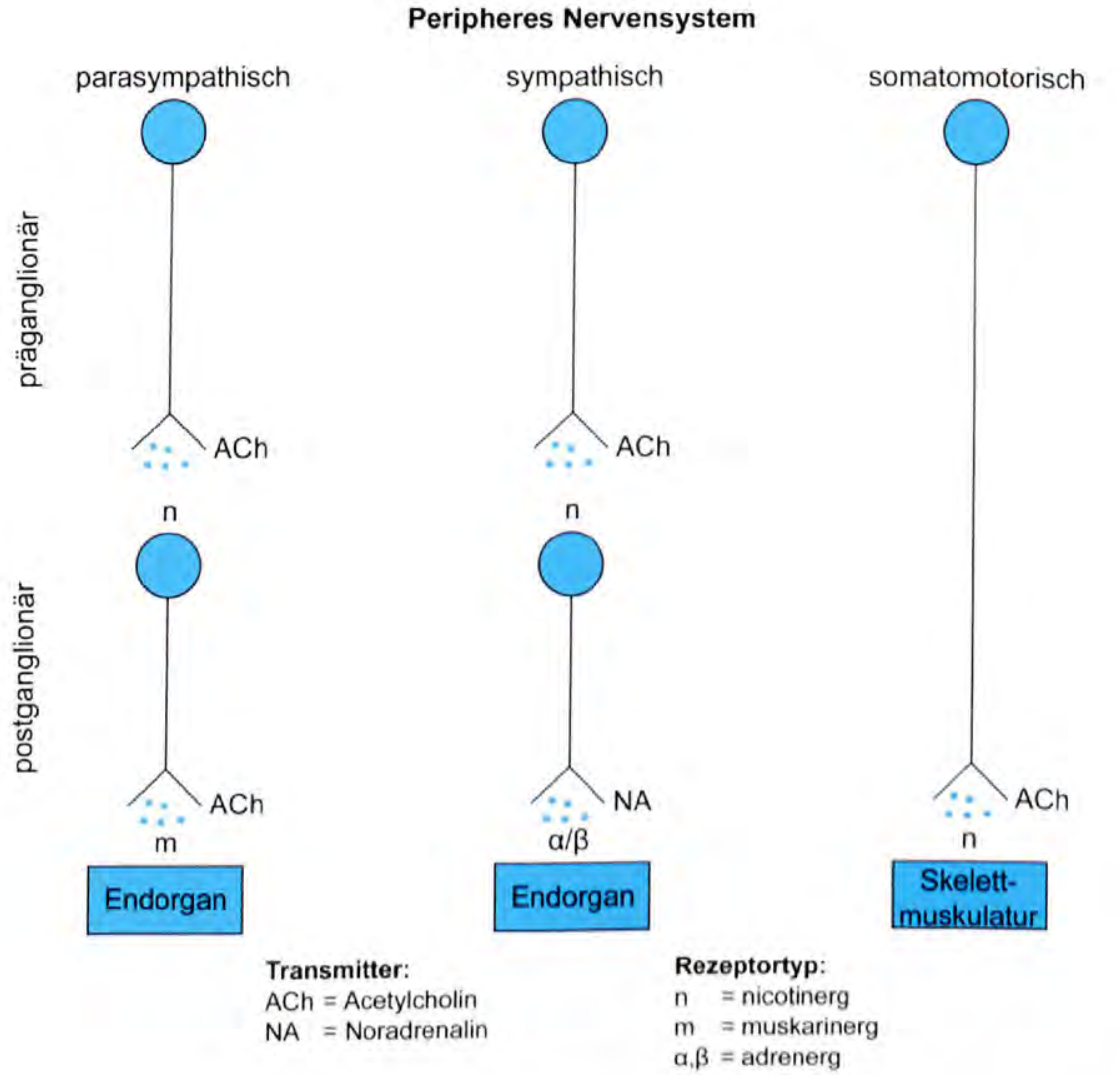


Abb. 2.1 Peripheres Nervensystem: Transmitter und Rezeptortypen

durch Hydrolyse vom esteratischen Zentrum (= Regeneration des Enzyms).
Außerdem wird Acetylcholin im Blut und der Leber durch die unspezifische Cholinesterase abgebaut, sodass es systemisch nicht wirksam ist. Wegen der raschen Inaktivierung wird Acetylcholin therapeutisch nicht angewandt.

Wirkungsverstärkung.

- Durch Stimulation von muskarinergen Rezeptoren kann die Wirkung von Acetylcholin am Endorgan „imitiert" werden: Wirkmechanismus der direkten Parasympathomimetika
- Durch Hemmung des Abbaus von Acetylcholin durch Acetylcholinesterasehemmer kann

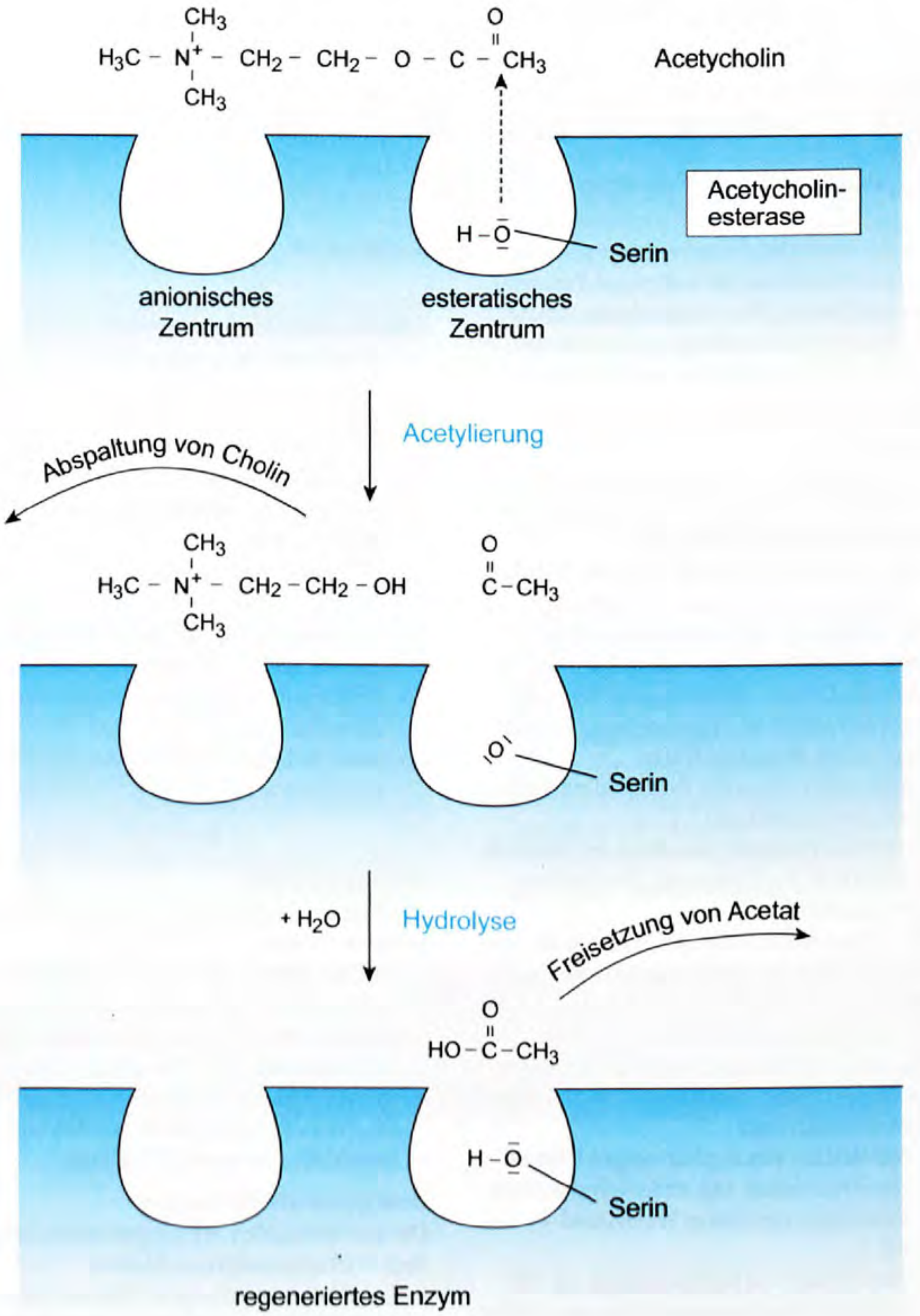


Abb. 2.2 Spaltung von Acetylcholin durch die Acetylcholinesterase

Tab. 2.1 Hemmung der Acetylcholinesterase durch verschiedene indirekte Parasympathomimetika

Wirkstoff	Mechanismus der Enzymhemmung
Edrophonium, Donepezil **Reversible Hemmstoffe (nicht-veresternd)**	Sind keine Substrate des Enzyms, sondern bilden mit dem Enzym einen Komplex. Dadurch blockieren sie den Abbau von Acetylcholin → Acetylcholinspiegel ↑
Carbaminsäureester: Di-, Neo-, Pyrido-, Physo-, Rivastigmin **Reversible Hemmstoffe (Carbamylierung)**	Sind Substrate des Enzyms und carbamylieren das esteratische Zentrum. Die Regeneration des Enzyms (Hydrolyse) erfolgt dann langsamer (1–4 h), sodass das Enzym länger blockiert ist → Acetylcholinspiegel ↑
Phopsphorsäureester (Alkylphosphate): Parathion = E605 = Nitrostigmin, Dichlorvos, Paraoxon **Irreversible Hemmstoffe (Phosphorylierung)**	Sind Substrate des Enzyms und phosphorylieren das esteratische Zentrum. Die Bindung ist sehr fest. Die Regeneration erfolgt langsamer als die Neubildung des Enzyms

die cholinerge Wirkung verstärkt werden: Wirkmechanismus der indirekten Parasympathomimetika. Die verschiedenen indirekten Parasympathomimetika unterscheiden sich in der Art und Weise der Enzymhemmung (→ Tab. 2.1).

Wirkungen

Die Wirkungen der Parasympathomimetika entsprechen den Wirkungen des Parasympathikus, sie haben **cholinerge Wirkungen**:

- Auge: Kontraktion des M. sphincter pupillae (→ Miosis) und M. ciliaris (→ Nahsicht)
- Herz: Wirkung am Sinusknoten und AV-Knoten: negativ chronotrop und dromotrop
- Exokrine Drüsen: Steigerung der Sekretion bei Speicheldrüsen, Tränendrüsen, Verdauungsdrüsen, Bronchialdrüsen
- Lunge: Kontraktion der Bronchialmuskulatur (Bronchokonstriktion)
- Gastrointestinaltrakt: Zunahme der Motilität, Kontraktion der Gallenwege, Erschlaffung der Sphinkter
- Harnblase: Kontraktion des M. detrusor vesicae, Erschlaffung des M. sphincter vesicae internus (→ Miktion)
- Geschlechtsorgane: Erektion
- Zusätzliche Wirkungen von Muskarinrezeptoragonisten, die jedoch keine Parasympathikuswirkungen sind:
  - Stimulation von muskarinergen Rezeptoren im Endothel, sog. endothelvermittelte Relaxation: peripherer Widerstand ↓, RR ↓
  - Aktivierung von Kaliumkanälen am Herzen: positiv bathmotrope Wirkung, Gefahr von Vorhofflimmern ↑.

Indikationen

Medikamentöse Therapie des Glaukoms:

- **Muskarinrezeptoragonisten**: verbessern transtrabekulären Abfluss und verengen Pupillen. **Cave:** keine Parasympatholytika, denn sie können als Mydriatika einen Glaukomanfall provozieren
- **Sympathomimetika**: Verbessern uveoskleralen Abfluss
- β-Blocker: Hemmen Kammerwasserproduktion im Ziliarepithel
- Carboanhydrasehemmer: Hemmen Kammerwasserproduktion im Ziliarepithel
- Prostaglandinanaloga: Verbessern uveoskleralen Abfluss
- Mannitol: entzieht als Osmodiuretikum (i.v.) dem Auge Wasser.

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik zwischen quartären und tertiären Aminen unterscheidet sich:

- **Tertiäre Amine** (Pilocarpin, Donepezil, Rivastigmin, Physostigmin): werden gut resorbiert und sind ZNS-gängig. Auch die Phosphorsäureester sind ZNS-gängig
- **Quartäre Amine** (Carbachol, Edrophonium, Di-, Neo-, Pyridostigmin): werden schlecht resorbiert, sind nicht ZNS-gängig.

Unerwünschte Wirkungen

Die unerwünschten Wirkungen lassen sich aus dem Wirkungsspektrum ableiten:

- Lokal bei Anwendung als Augentropfen: **Sehverschlechterung insbesondere im Dun-**

Tab. 2.2 Indikationen verschiedener Parasympathomimetika

Wirkstoff	Indikation
Carbachol	• Glaukomtherapie mit Augentropfen • postoperative Blasenatonie: mit dem Carbachol-Derivat Bethanechol
Pilocarpin	Glaukomtherapie mit Augentropfen
Edrophonium	Keine therapeutische Anwendung, sondern Diagnostikum der Myasthenia gravis im Tensilon-Test: passagere Besserung der Muskelschwäche durch vorübergehenden Anstieg der Acetylcholinkonzentration an der motorischen Endplatte
Donepezil, Rivastigmin	Alzheimer-Demenz (→ Kap. 17)
Di-, Neo-, Pyridostigmin	• Darm-, Blasenatonie, Glaukomtherapie, Myasthenia gravis • Decurarisierung (Aufhebung der Wirkung nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien, → Kap. 15)
Physostigmin	Antidot bei Intoxikationen mit Muskarinrezeptorantagonisten, z. B. Atropin. **Hebt auch zentrale Wirkungen auf**

keln durch Miosis und Nahakkommodation, Tränensekretion ↑
- Allgemein bei systemischer Anwendung: Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale Ulzera, Schwitzen, Speichelfluss, Diarrhö, Harndrang, Bronchospasmen, Bradykardie, Blutdruckabfall, Herzinsuffizienz
- Acetylcholinesterasehemmer erhöhen auch die Acetylcholinkonzentration an nicotinergen Rezeptoren der motorischen Endplatte → Muskelzuckungen.

Kontraindikationen
- Herzinsuffizienz, Angina pectoris
- Asthma bronchiale
- Hyperthyreose: Gefahr von Herzrhythmusstörungen.

Alkylphosphatvergiftung
Es handelt sich um eine Vergiftung mit Insektiziden – Phosphorsäureester: E605 (Parathion). Typisch ist der Knoblauchgeruch.

Typische Symptome. Es treten **cholinerge Symptome** auf durch Überstimulation von:
- **Muskarinergen Rezeptoren**: Erbrechen, Diarrhö, Koliken, Miosis, Salivation, Schwitzen, Dyspnoe (durch Bronchokonstriktion), Hypotonie, Bradykardie
- **Nicotinergen Rezeptoren**: Muskelkrämpfe, Sprachstörung, Verwirrtheit, Krämpfe
- Todesursache meist durch Atemlähmung.

Antidot.
- **Atropin**: hebt aber nur die Wirkung an muskarinergen Rezeptoren auf
- **Oxime**, z. B. Pralidoxim, Obidoxim: können eine schnellere Regeneration des Enzyms bewirken. Das funktioniert aber nur, wenn die Oxime frühzeitig gegeben werden. Sonst kommt es zur „Alterung" des Enzyms mit Verstärkung der Phosphorsäurebindung, und die Oxime sind unwirksam.

CHECK-UP
- ☐ Wie wirken Parasympathomimetika?
- ☐ Nennen Sie wichtige cholinerge Symptome.
- ☐ Welche Indikationen bestehen für Parasympathomimetika?

Parasympatholytika

Auch Muskarinrezeptorantagonisten genannt.

Wirkstoffe

Atropin, Biperiden, Buscopan (= N-Butylscopolamin), Homatropin, Ipratropium, Oxybutinin, Pirenzepin, Scopolamin, Tiotropium, Tropicamid.

Wirkmechanismus

Parasympatholytika heben als **kompetitive** Antagonisten von Acetylcholin an Muskarinrezeptoren die Acetylcholinwirkung auf.

Wirkungen

Die Wirkungen sind denen der Parasympathomimetika „entgegengesetzt":

- Auge: Lähmung des M. sphincter pupillae (→ Mydriasis) und M. ciliaris (→ Akkommodationslähmung)
- Herz: positiv chronotrope und dromotrope Wirkung am Sinusknoten und AV-Knoten
- Exokrine Drüsen: Hemmung der Speichel-, Schweiß-, Schleimsekretion
- Lunge: Relaxation der Bronchialmuskulatur, Abnahme der Schleimproduktion
- Gastrointestinaltrakt: Relaxation der glatten Muskulatur und Abnahme der Sekretion (→ Obstipation)
- Harnblase: Lähmung des M. detrusor vesicae (→ Harnverhalt)
- Zentralnervöse Wirkungen:
  - Atropin wirkt bei Überdosierung zentralerregend
  - Scopolamin wirkt in therapeutischer Dosierung zentral-dämpfend, in höherer Dosierung zentral-erregend.

Indikationen

- Bradykarde Herzrhythmusstörungen, AV-Block: Atropin, Ipratropium
- Mydriatika:
  - Tropicamid: einige Stunden wirksam
  - Homatropin und Scopolamin: einige Tage wirksam
  - Atropin: zwei Wochen wirksam
- Kinetosen: Scopolamin
- Gastrointestinale Spasmen: Buscopan (= N-Butylscopolamin)
- Obstruktive Atemwegserkrankungen: Ipratropium, Tiotropium
- Ulkustherapie: Pirenzepin. Wirkt relativ selektiv als Antagonist an ganglionären muskarinergen M_1-Rezeptoren (➔ Kap. 10)
- Morbus Parkinson: Biperiden. Insbesondere für neuroleptikainduziertes Parkinson-Syndrom (➔ Kap. 16)
- Dranginkontinenz: Oxybutinin. Wirkt anticholinerg und spasmolytisch
- Decurarisierung: Atropin zusätzlich zu Neostigmin.

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik unterscheidet sich zwischen quartären und tertiären Aminen:

- **Tertiäre Amine** (Atropin, Scopolamin, Tropicamid, Homatropin, Biperiden): werden gut resorbiert und sind ZNS-gängig.
- **Quartäre Amine** (Ipratropium, Tiotropium, Buscopan): werden schlecht resorbiert, sind nicht ZNS-gängig.
- **Pirenzepin** ist eine trizyklische Substanz, die nicht ZNS-gängig ist.

Unerwünschte Wirkungen

Die unerwünschten Wirkungen werden als **anticholinerge Symptome** bezeichnet und ergeben sich aus dem Wirkprofil.

> Anticholinerge Symptome durch Wirkung in den verschiedenen Organen:
> - Speicheldrüsen: Mundtrockenheit
> - Schweißdrüsen und Gefäße: trockene, rote Haut, Hyperthermie
> - Auge: Mydriasis, Fotophobie, Akkommodationslähmung, Gefahr eines Glaukomanfalls
> - Herz: Tachykardie, Arrhythmie, Angina-pectoris-Anfälle
> - Harnblase: Harnverhalt
> - Gastrointestinaltrakt: Obstipation
> - ZNS: Erregung bei Atropin, Dämpfung bei Scopolamin.

Atropinvergiftung

Eine Vergiftung kann durch den Verzehr von Tollkirschen, Bilsenkraut, Stechapfelsamen oder medikamentöse Überdosierung auftreten. Es treten oben genannte **anticholinerge** Symptome in typischer Reihenfolge auf (wie im Merkkasten von oben nach unten aufgelistet).

- **Antidot**: Physostigmin als zentral wirksames indirektes Parasympathomimetikum
- Wichtige Differenzialdiagnose ist das sympathomimetische Syndrom. Hierbei besteht jedoch Schweißneigung, aber keine Harnretention und keine Darmträgheit.

CHECK-UP

- ☐ Wie wirken Parasympatholytika?
- ☐ Leiten Sie aus den Wirkungen der Parasympatholytika die Indikationen ab?
- ☐ Nennen Sie anticholinerge Symptome?

Sympathomimetika

Wirkstoffe

Direkte Sympathomimetika.

- α- und β-Mimetika: Noradrenalin (Norepinephrin), Adrenalin (Epinephrin), Dopamin, Dobutamin
- α-Mimetika: Norfenefrin, Phenylephrin, Xylometazolin, Etilefrin
- $\beta_{1/2}$-Mimetika: Isoprenalin, Orciprenalin
- β_2-Mimetika: Terbutalin, Fenoterol, Salbutamol (weitere β_2-Mimetika → Kap. 9).

Indirekte Sympathomimetika.

- Ephedrin
- Amphetamine. Therapeutische Anwendung: nur Methylphenidat.

Wirkmechanismus

Im parasympathischen Nervensystem dient Acetylcholin als Transmitter zwischen dem 1. und 2. Neuron und bindet dort an nicotinerge Rezeptoren. Am Endorgan ist Noradrenalin der Transmitter und bindet dort an adrenerge α- oder β-Rezeptoren (→ Abb. 2.1).

- **Direkte** Sympathomimetika: Stimulation von adrenergen α- oder β-Rezeptoren „imitiert" die Wirkung des Sympathikus am Endorgan
- **Indirekte** Sympathomimetika: Erhöhung der axonalen Noradrenalinfreisetzung verstärkt die Sympathikuswirkung.

Wirkungen

Die Wirkungen der Sympathomimetika sind abhängig von der Verteilung und Affinität der Adrenozeptoren (→ Tab. 2.3).

Die direkten Sympathomimetika unterscheiden sich in ihrer Wirkung je nach Affinität zu den Adrenozeptoren:

- **Noradrenalin**:
  - $\alpha > \beta_1 > \beta_2$
  - Vasokonstriktion über α_1: peripherer Widerstand ↑, systolischer und diastolischer RR ↑, HF reflektorisch ↓
- **Adrenalin**:
  - $\beta > \alpha$
  - Positive Inotropie und Chronotropie über β_1, Vasodilatation über β_2: HZV ↑, systolischer RR ↑, HF ↑ (direkte positive Chronotropie), peripherer Widerstand ↓, diastolischer RR ↓ (durch Vasodilatation)
- **Dopamin**:
  - Dopaminrezeptor > β_1 > α
  - In niedriger Dosierung wirkt es vasodilatatorisch über Dopamin-(D_1-)Rezeptoren in den Blutgefäßen der Niere und des Splanchnikus
  - Früher wandte man Dopamin in der „Nierendosis" zur Besserung der Nierendurchblutung an, um einer Nierenschädigung z. B. im Rahmen eines Kreislaufschocks entgegenzuwirken
  - In mittlerer Dosierung: Wirkung wie bei Adrenalin
- **Dobutamin**:
  - β und α_1
  - Dobutamin stimuliert keine Dopaminrezeptoren, auch wenn der Name danach klingt
  - Wirkt überwiegend am Herzen – positiv inotrop und chronotrop –, während sich die Wirkungen auf die Gefäße gegenseitig aufheben: Vasodilatation über β_2 und Vasokonstriktion über α_1
- **α-Mimetika**: Vasokonstriktion

Tab. 2.3 Verteilung von Adrenozeptoren und ihre Wirkungen

Rezeptor	Verteilung	Wirkung
α_1	Gefäße: Haut, Schleimhaut, Skelettmuskulatur, Niere, Splanchnikus	Vasokonstriktion: RR ↑
	Auge	Kontraktion des M. dilatator pupillae: Mydriasis
	Speicheldrüsen	Schwach, visköse Sekretion
	Sphinkter: Blase, Gastrointestinaltrakt	Kontraktion
	Uterusmuskulatur	Kontraktion
α_2	Präsynaptisch	Noradrenalinfreisetzung ↓
β_1	Herz	Positiv chrono-, dromo-, bathmo-, inotrop: O_2-Bedarf ↑
	Niere	Reninsekretion ↑: Aktivierung des RAAS
β_2	Leber	Glykogenolyse, Glukoneogenese
	Fettgewebe	Lipolyse
	Skelettmuskulatur	Glykogenolyse, Förderung der Kaliumaufnahme: Gefahr der Hypokaliämie, Tremor
	Bronchien	Relaxation
	Uterus	Relaxation, Wehenhemmung
	Gastrointestinaltrakt	Motilität ↓
	Gefäße: Skelettmuskulatur, Herz	Vasodilatation: RR ↓, Verbesserung der Koronardurchblutung
	Auge	Kammerwasserproduktion ↑

- $\beta_{1/2}$-**Mimetika**:
  - β_1: positiv chronotrop, dromotrop, inotrop
  - β_2: Broncholyse und Tokolyse
- β_2-**Mimetika**: Broncholyse, Tokolyse.

> - Noradrenalin ist ein starker Vasopressor. Anwendung insbesondere bei anaphylaktischem oder septischem Schock
> - Adrenalinumkehr: In Anwesenheit eines α-Blockers senkt Adrenalin den Blutdruck, da es dann nur noch über die vasodilatatorischen β_2-Rezeptoren wirkt.

Indikationen

Direkte Sympathomimetika. Sind in der → Tabelle 2.4 aufgeführt.

Indirekte Sympathomimetika.
- **Methylphenidat**: Amphetamin, zählt zu den Psychoanaleptika und unterliegt der Betäubungsmittelverordnung
  - Kinder mit hyperkinetischem Syndrom
  - Psychostimulans bei Narkolepsie
- **Ephedrin**: Bestandteil in manchen Kombinationspräparaten zur Therapie von Schnupfen, Erkältung und Asthma bronchiale. Es besitzt Abhängigkeitspotenzial.

Pharmakokinetik

Die endogenen Katecholamine entstehen aus Tyrosin (Tyrosin → Dopa → Dopamin → Noradrenalin → Adrenalin).

Die **Inaktivierung** erfolgt durch:
- Re-uptake: Wiederaufnahme ins Neuron
- Abbau durch COMT (Catecholamin-O-Methyltransferase) und MAO (Monoaminooxidase) zur Vanillinmandelsäure.

Die meisten Sympathomimetika
- Haben eine schlechte orale Bioverfügbarkeit
- Erreichen nur lokale Wirkungen, z. B. inhalativ angewandtes Terbutalin, Fenoterol
- Werden für die systemische Wirkung i.v. angewandt, z. B. Noradrenalin, Adrenalin.

Unerwünschte Wirkungen

Die unerwünschten Wirkungen lassen sich aus dem Wirkungsspektrum ableiten:

Tab. 2.4 Indikationen direkter Sympathomimetika

Wirkstoff	Indikation
Noradrenalin, Adrenalin, Dopamin, Dobutamin	• Kreislaufversagen • Adrenalin: Reanimation, Asystolie, Zusatz zu Lokalanästhetika
Norfenefrin, Phenylephrin	• Mydriatikum • Zusatz zu Lokalanästhetika zur lokalen Vasokonstriktion
Xylometazolin	Nasentropfen
Etilefrin	• Hypotonie • Priapismus: Intrakavernöse Injektion
Isoprenalin, Orciprenalin	Bradykarde Herzrhythmusstörungen, AV-Block
Terbutalin, Fenoterol, Salbutamol	• Asthma bronchiale und COPD: inhalativ • Tokolyse: Fenoterol systemisch • Hyperkaliämie: inhalativ oder i.v.

- Arrhythmie, Tachykardie, Angina-pectoris-Anfälle, Miktionsstörungen, Hypokaliämie, Hyperglykämie, Tremor
- Bei Nasentropfen: Schleimhautatrophie. Deshalb keine Daueranwendung
- Bei inhalativen β_2-Mimetika treten die genannten unerwünschten Wirkungen erst bei hoher Dosierung auf, da sie dann systemisch wirksam werden und auch β_1-Rezeptoren stimuliert werden
- Bei Methylphenidat: Einschlafstörungen, Gewichtsverlust, Hypertonie, Tachykardie.

Amphetamine werden missbräuchlich verwendet („Speed", „Crystal"). Als indirekte Sympathomimetika bewirken sie:

- Periphere Vasokonstriktion, Blutdruckerhöhung
- Schwitzen, Tremor, Mundtrockenheit, Hyperthermie
- Reflexbradykardie und auch Tachyarrhythmien.

Sie wirken euphorisierend und steigern das Gefühl der Stärke, der erhöhten Wachheit und Leistungsfähigkeit.

CHECK-UP

- ☐ Nennen Sie Wirkungen, die durch Stimulation der verschiedenen Adrenozeptoren auftretren und die sich therapeutisch nutzen lassen.
- ☐ Welche Indikationen bestehen für Sympathomimetika?
- ☐ Nennen Sie unerwünschte Wirkungen von direkten Sympathomimetika.

Sympatholytika

Wirkstoffe

α-Blocker.

- Nichtselektive α-Blocker: Phenoxybenzamin
- Selektive α_1-Blocker: Prazosin, Doxazosin, Urapidil, Carvedilol
- Selektiver α_1-Blocker mit bevorzugter Wirkung am Subtyp α_{1A}: Alfuzosin, Tamsulosin
- Selektive α_2-Blocker: Yohimbin.

β-Blocker.

- Nichtselektive β-Blocker: Carvedilol, Propranolol, Timolol, Sotalol, Pindolol
- Kardioselektive β_1-Blocker: Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol, Nebivolol, Celiprolol, Acebutolol, Betaxolol, Esmolol.

- β-Blocker enden typischerweise auf **-olol**.
Ausnahme: Carvedilol, Sotalol.
- β_2-Mimetika (→ Kap. 2 und 9) enden typischerweise auf **-erol**.
Ausnahme: Salbutamol, Terbutalin.

Wirkmechanismus

Sympatholytika sind kompetitive Antagonisten an den genannten Adrenozeptoren.
Ausnahme: Phenoxybenzamin ist ein nichtkompetitiver Antagonist, der die α-Rezeptoren durch eine kovalente Bindung irreversibel hemmt → lange Wirkdauer.
Bei den β-Blockern besitzen einige Wirkstoffe eine **partielle intrinsische** Aktivität, d. h. sie sind sowohl Antagonisten als auch Agonisten: Pindolol, Celiprolol, Acebutolol. Ein echter Vorteil der partiellen Antagonisten hat sich nicht gezeigt. Für die positiven Effekte bei der KHK und Herzinsuffizienz sind jedenfalls die reinen Antagonisten verantwortlich.
Einige Wirkstoffe wirken über weitere Rezeptoren:

- Urapidil: Antagonist an α_1-Rezeptoren + Agonist an zentralen 5-HT_{1A}-Rezeptoren. Zusätzlich blutdrucksenkende Wirkung
- Carvedilol: Antagonist an $\beta_{1/2}$-Rezeptoren + Antagonist an α_1-Rezeptoren. Zusätzlich Vasodilatation
- Nebivolol: Antagonist an β_1-Rezeptoren + Stimulation der NO-Freisetzung. Zusätzlich Vasodilatation
- Sotalol: Antagonist an $\beta_{1/2}$-Rezeptoren + Hemmung von K^+-Kanälen. Antiarrhythmikum (→ Kap. 6).

Wirkungen

Tab. 2.5 Wirkungen, die durch die Blockade von Adrenozeptoren auftreten.

Sympatholytikum	Wirkungen
nichtselektive α-Blocker	Der Sympathikus kann nur noch über β-Rezeptoren wirken. • Vasodilatation (β_2) → **RR ↓ + orthostatische Hypotonie + Reflextachykardie** • Reninfreisetzung ↑ (β_1) → **Natrium-** und **Wasserretention** • Axonale Noradrenalinfreisetzung ↑ durch Wegfall des negativen Feedbacks durch α_2-Blockade → Verstärkung der o. g. Effekte
selektive α_1-Blocker	• Wie bei den nichtselektiven α-Blockern, aber: Das negative Feedback auf die Noradrenalinkonzentration via α_2-Rezeptor bleibt erhalten. Deshalb sind die Reflextachykardie und Natrium-Wasserretention geringer ausgeprägt • Therapeutisch genutzt wird außerdem die Relaxation der glatten Muskulatur im Bereich des Blasenhalses und der Prostata über den Rezeptorsubtyp α_{1A} → Senkung des Blasenauslasswiderstands
selektive α_2-Blocker (Yohimbin)	Förderung der Erektion durch Hemmung zentraler und peripherer α_2-Rezeptoren
β-Blocker	• Wirkungen am Herzen über β_1-Rezeptoren: negativ chronotrop, dromotrop, inotrop, bathmotrop → HZV ↓ + HF ↓ + Erregungsleitung ↓ + kardialer O_2-Bedarf ↓ • Außerdem: Reninfreisetzung ↓. Initial steigt aber durch die β-Blockade der periphere Gefäßwiderstand an. Erst später kommt es zu dessen Abnahme → RR ↓ • Wirken die Medikamente auch an β_2-Rezeptoren, so treten vermehrt unerwünschte Wirkungen auf

Indikationen

α-Blocker.

- Phenoxybenzamin: Medikament der Wahl beim Phäochromozytom, da es sehr gut den Blutdruck senkt. Nachteil: viele unerwünschte Wirkungen
- Prazosin, Doxazosin: arterielle Hypertonie, Morbus Raynaud, benigne Prostatahyperplasie
- Alfuzosin, Tamsulosin: benigne Prostatahyperplasie

- Urapidil: arterielle Hypertonie, insbesondere hypertensive Krise, da schneller Wirkungseintritt
- Yohimbin: erektile Dysfunktion.

β-Blocker.
- Arterielle Hypertonie (→ Kap. 5). Auch in Schwangerschaft geeignet, dann meist Metoprolol
- Tachykarde Herzrhythmusstörungen:
  - β-Blocker sind Klasse-II-Antiarrhythmika. Sotalol zählt zur Klasse III (→ Kap. 6)
  - Zur Akuttherapie und i.v.-Anwendung bei Tachykardien eignen sich z. B. Metoprolol sowie das ultrakurzwirksame Esmolol mit einer HWZ von nur 9 min
- Chronische Herzinsuffizienz (→ Kap. 7)
- KHK (→ Kap. 8)
- Tremor: bevorzugt Propranolol
- Migräne**prophylaxe**: Propranolol, Metoprolol. **Nicht** zur Migräne**therapie** geeignet
- Senkung des Augeninnendrucks bei Glaukom: Pindolol, Timolol als Augentropfen
- Drucksenkung im Pfortaderkreislauf bei Ösophagusvarizenblutung und Pfortaderhochdruck: Propranolol.

Unerwünschte Wirkungen

α-Blocker.
Orthostatische Hypotonie, Natrium- und Wasserretention, Tachykardie (insbesondere bei nichtselektiven Substanzen).

β-Blocker.
- Herzinsuffizienz (β_1): deshalb langsames Einschleichen
- Bradykardie (β_1)
- Erhöhung des Atemwegswiderstands (β_2)
- Hypoglykämie bei medikamentös behandelten Diabetikern
- Periphere Durchblutungsstörungen (β_2)
- Fettstoffwechselstörungen: Triglyzeride ↑, HDL ↓
- Verschlechterung einer Psoriasis
- Rebound-Effekt bei schnellem Absetzen.

β-Blocker können zwar zu einer Verschlechterung einer Herzinsuffizienz führen, wenn sie zu schnell hoch dosiert werden oder bei einer akuten Dekompensation angewandt werden. Bei vorsichtiger Anwendung sind sie jedoch langfristig prognostisch günstig und deshalb stellt die chronische Herzinsuffizienz eine Indikation für β-Blocker dar.

β-Blocker müssen bei folgenden Komorbiditäten besonders vorsichtig angewandt werden:
- Diabetes mellitus: kardioselektive β_1-Blocker bevorzugen
- Phäochromozytom: Vorbehandlung mit α-Blocker, sonst drohen hypertensive Krisen
- pAVK: vasodilatatorische β-Blocker bevorzugen (Carvedilol, Nebivolol)
- Psoriasis
- Herzinsuffizienz.

Kontraindikationen von β-Blockern
- Asthma bronchiale, aber auch Vorsicht bei COPD
- AV-Block II–III°, Sick-Sinus-Syndrom, SA-Block
- Hypotonie
- Fortgeschrittene pAVK, dekompensierte Herzinsuffizienz
- Exazerbation einer Psoriasis
- Gleichzeitige Therapie mit Verapamil oder Diltiazem.

CHECK-UP
- ☐ Nennen Sie für die nachfolgenden Substanzen den entsprechenden Wirkmechanismus: Nebivolol, Propranolol, Prazosin, Metoprolol, Phenoxybenzamin, Urapidil, Carvedilol.
- ☐ Welche Indikationen und Kontraindikationen bestehen für β-Blocker?
- ☐ Welche unerwünschten Wirkungen treten bei nichtselektiven α-Blockern auf und wodurch sind diese bedingt?

Antisympathotonika

Wirkstoffe und Wirkmechanismus

Antisympathotonika bewirken über unterschiedliche Mechanismen eine Senkung der Noradrenalinkonzentration in sympathisch innervierten Zielzellen. Folge: peripherer Gefäßwiderstand ↓, HZV ↓, RR ↓, Herzfrequenz ↓ (keine Reflextachykardie!).

Bei der intravenösen Gabe von **Clonidin** kann es kurzfristig zu einem Blutdruckanstieg kommen durch Stimulation postsynaptischer α_1-Rezeptoren an der glatten Gefäßmuskulatur → Vasokonstriktion. Im weiteren Verlauf überwiegen die blutdrucksenkenden Effekte.

Indikationen

- Mittel 2. Wahl bei **arterieller Hypertonie**
  - Clonidin auch für die hypertensive Krise geeignet
  - **α-Methyldopa in der Schwangerschaft geeignet**
- Glaukom: Augentropfen mit Clonidin oder Guanethidin
- **Opiatentzug, Alkoholentzugsdelir**: Clonidin
- Adjuvante Schmerztherapie bei neuropathischen Schmerzen: Clonidin
- Guanethidin: **intravenöse Sympathikusblockade**. Durch Blockade der Natriumkanäle noradrenerger Neurone kann eine Regionalanalgesie bewirkt werden ohne Blockade der afferenten Schmerzfasern.

Reserpin wird wegen erheblicher unerwünschter Wirkungen nicht mehr eingesetzt.

Unerwünschte Wirkungen

- Sedierung, **Mundtrockenheit**
- **Natrium-** und **Wasserretention**, Orthostasestörungen
- Parkinsonähnliche Symptome bei α-Methyldopa und Reserpin
- Depression bei Reserpin.

CHECK-UP

- ☐ Wie wirken Antisympathotonika?
- ☐ Welche Indikationen besitzen Antisympathotonika, die heutzutage therapeutisch angewandt werden?
- ☐ Welche unerwünschten Wirkungen können unter eine Therapie mit Clonidin auftreten?

Tab. 2.6 Wirkmechanismus von Antisympathotonika

Wirkstoff	Wirkmechanismus
Clonidin, Moxonidin	Agonist an $\alpha_2 > \alpha_1$-Rezeptoren: • Stimulation zentraler α_2-Rezeptoren: Sympathikusaktivität ↓ • Stimulation peripherer präsynaptischer α_2-Rezeptoren: Verstärkung des negativen Feedbacks auf die Noradrenalinfreisetzung → Noradrenalin ↓
α-Methyldopa	• Agonist an $\alpha_2 > \alpha_1$-Rezeptoren • Wird über den Aminosäurecarrier ins ZNS aufgenommen und dort zu α-Methylnoradrenalin metabolisiert • Stimulation zentraler α_2-Rezeptoren → Sympathikusaktivität ↓
Guanethidin	Hemmung spannungsabhängiger Natriumkanäle, wirkt nur peripher: Hemmung des Aktionspotenzials und Senkung der Noradrenalinfreisetzung
Reserpin	Langsame Entleerung der Noradrenalinvesikel → Noradrenalin ↓, aber auch Dopamin- und Serotoninkonzentration ↓

3 Hormone

Gewebshormone

Histamin

Histamin wird hauptsächlich von Mastzellen gebildet, in geringen Maßen auch in basophilen Granulozyten und Thrombozyten. Es ist außerdem ein Transmitter in histaminergen Neuronen im ZNS und kommt in der Magenmukosa vor.

IMPP-Stolperfalle:
- **Histamin** ist ein Neurotransmitter wie u. a. auch Serotonin, Glutamat, GABA, Glycin
- **Histidin** wird zwar zum Histamin abgebaut. Histidin selber ist kein Neurotransmitter, sondern eine Aminosäure.

Die Histaminrezeptoren unterscheiden sich in ihrer Verteilung und Funktion:
- H_1-Rezeptoren der Lunge, der Haut und in Gefäßen sind für allergische Reaktionen verantwortlich: Juckreiz, Vasodilatation von Kapillaren, Bronchokonstriktion.
  Im Vestibularapparat wird über diese Rezeptoren Erbrechen ausgelöst
- H_2-Rezeptoren des Magens steigern die Säuresekretion. Am Herzen wird über diese Rezeptoren eine positive Chrono- und Inotropie ausgelöst
- H_3-Rezeptoren kommen präsynaptisch im ZNS vor und hemmen die Freisetzung von Histamin und anderen Neurotransmittern. Dieser Rezeptoren werden therapeutisch nicht genutzt.

- Antagonisten am H_1-Rezeptor sind antiallergisch und antiemetisch, sog. Antihistaminika
- Antagonisten am H_2-Rezeptor hemmen die Magensäuresekretion (→ Kap. 10).

Antihistaminika

Wirkstoffe

Die Antihistaminika (= H_1-Rezeptorantagonisten) werden unterschieden in:
- **ZNS-gängig**: Diphenhydramin, Dimenhydrinat, Clemastin, Promethazin, Doxylamin, Ketotifen
- **Nicht oder gering ZNS-gängig**: Cetirizin, Terfenadin, Loratadin, Azelastin.

Wirkmechanismus

Durch die Blockade von H_1-Rezeptoren wirken Antihistaminika **antiallergisch**: Ödembildung ↓, Juckreiz ↓. Ketotifen hemmt zusätzlich noch die Histaminfreisetzung aus Mastzellen (= Mastzellstabilisator). Weitere Wirkungen:
- ZNS-gängige Antihistaminika: **sedativ-hypnotisch** und **antiemetisch** als Antagonisten an zentralen H_1-Rezeptoren und muskarinergen Acetylcholinrezeptoren
- Durch die Blockade von Natriumkanälen: **lokalanästhetisch**.

Die ZNS-gängigen Antihistaminika wirken sedierend und beeinträchtigen somit die Fahrtüchtigkeit.

Indikationen

- **Allergie**: Nicht-ZNS-gängige Präparate verwenden, um Sedierung zu vermeiden
- Prophylaxe von allergischer Rhinitis, Konjunktivitis
- Pruritus: Diphenhydramin, Promethazin
- **Schlafstörungen**: ZNS-gängige Präparate wie Doxylamin, Diphenhydramin, Promethazin (→ Kap. 17)
- **Kinetosen, Emesis**: Diphenhydramin, Dimenhydrinat (→ Kap. 10).

Medikamentöse Therapie des anaphylaktischen Schocks:
- H_1- und H_2-Rezeptorantagonisten i.v.
- Adrenalin i.v. zur Schocktherapie. Als Vasopressor eignet sich auch Noradrenalin
- Glukokortikoide i.v., z. B. Prednisolon, für die antiallergische Wirkung
- Bei Luftnot: β_2-Mimetika inhalativ
- Volumensubstitution.

Unerwünschte Wirkungen

- **Anticholinerge Wirkungen**:
  - Mundtrockenheit, trockene Haut
  - Mydriasis, Akkommodationslähmung
  - Tachykardie
  - Harnverhalt, Obstipation

- Sedation
- Epileptischer Anfall
- Herzrhythmusstörungen insbesondere bei Terfenadin – Metabolismus über Cytochrom P450-3A4 – und gleichzeitiger Gabe von Enzymhemmern, z. B. Makrolidantibiotika.

Die Intoxikation mit Antihistaminika gleicht einer Atropinvergiftung (→ Kap. 2): Es treten anticholinerge Symptome auf, insbesondere Mundtrockenheit, Mydriasis, Halluzination, Krämpfe, Atemlähmung.
Antidot ist Physostigmin.

Serotonin

Im Organismus wird Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) aus Tryptophan synthetisiert. Der Abbau erfolgt dann über die Monoaminooxidase A (MAO-A). Serotonin ist ein Neurotransmitter im ZNS und kommt in enterochromaffinen Zellen des Darms und in Thrombozyten vor.
Die Wirkungen hängen vom Rezeptorsubtyp ab:

- 5-HT_{1A}: Anxiolyse, RR ↓
- 5-HT_{1D}: Vasokonstriktion bestimmter Gefäße, z. B. Hirngefäße
- 5-HT_{2A}: Vasokonstriktion, Thrombozytenaktivierung
- 5-HT_{2B}: Vasodilatation zerebraler Gefäße
- 5-HT_{3}: Nausea, Emesis
- 5-HT_{4}: gesteigerte Motilität im Gastrointestinaltrakt, positive Inotropie und Chronotropie am Herzen.

5-HT-Agonisten und -Antagonisten

Die Agonisten und Antagonisten an Serotoninrezeptoren besitzen ganz unterschiedliche Anwendungsbereiche (→ Tab. 3.1).

Einige Substanzen wirken zusätzlich noch an anderen Rezeptoren:

- **Urapidil** (→ Kap. 2): Agonist am 5-HT_{1A}-Rezeptor + Antagonist am α_1-Rezeptor
- **Risperidon** (→ Kap. 17): Antagonist am 5-HT_{2A}-Rezeptor + Antagonist am Dopamin-$D_{2/4}$-Rezeptor
- **Metoclopramid** (→ Kap. 10): Agonist am 5-HT_4-Rezeptor mit prokinetischer Wirkung + Antagonist am Dopamin-D_2-Rezeptor mit antiemetischer Wirkung. Metoclopramid hat über zentrale D_2-Rezeptoren extrapyramidalmotorische Störungen als unerwünschte Wirkung.

Weitere Agonisten an 5-HT_4-Rezeptoren: Cisaprid und Tegaserod wurden wegen kardialer Nebenwirkungen vom Markt genommen.
Neu: Prucaloprid zur Therapie der Obstipation.

„Triptane"

Zu den „Triptanen" zählen Sumatriptan und Zolmitriptan.

- Sie sind Agonisten an $5\text{-HT}_{1B/1D}$-Rezeptoren
- Bewirken eine Vasokonstriktion der Hirngefäße und nehmen Einfluss auf die Schmerzentstehung und Entzündungsreaktion
- Werden als Tablette, Zäpfchen, Nasenspray oder s.c. angewandt.

Indikation. Migräneattacken, Clusterkopfschmerz.

Unerwünschte Wirkungen. Durch eine Vasokonstriktion in anderen Gefäßen kann es zum Blutdruckanstieg kommen. In den Koronargefäßen bewirkt die Vasokonstriktion Angina-pecto-

Tab. 3.1 Serotoninrezeptoragonisten und -antagonisten und ihre Indikation

Rezeptor	Agonist	Antagonist	Indikation
5-HT_{1A}	Buspiron	–	Anxiolytikum
	Urapidil (→ Kap. 2)		Antihypertensivum
$5\text{-HT}_{1B/D}$	Triptane, Ergotamin	–	Migräneanfall
5-HT_{2A}	–	Methysergid	Migräneprophylaxe
		Risperidon (→ Kap. 17)	Neuroleptikum
5-HT_{2B}	–	Methysergid	Migräneprophylaxe
5-HT_{3}	–	Ondansetron (→ Kap. 10)	Antiemetikum
5-HT_{4}	Metoclopramid	–	Prokinetikum, Antiemetikum

ris-Anfälle. Weitere unerwünschte Wirkungen sind Übelkeit und Erbrechen.

Kontraindikationen. Hypertonie, KHK, keine Kombination mit Ergotaminpräparaten.

Ergotamine

Umfassen das im Mutterkorn natürlich vorkommende Alkaloid Ergotamin und die synthetischen Derivate Dihydroergotamin, Methysergid, Bromocriptin, LSD (Lysergsäurediethylamid). Sie wirken an verschiedenen Rezeptoren:

- **α-Agonismus**:
  - Dihydroergotamin: Vasokonstriktion → Anwendung bei Orthostasestörungen und zur Migräneprophylaxe (→ Kap. 13)
  - Methylergometrin: Uteruskontraktion → Anwendung bei postpartaler Blutung, verzögerter Plazentalösung, Störungen der Uterusrückbildung
- **5-HT$_{1B/C/D}$-Agonismus**: Ergotamin zur Therapie des Migräneanfalls (→ Kap. 13)
- **5-HT$_{2A/B}$-Antagonismus**: Methysergid zur Migräneprophylaxe (→ Kap. 13)
- **Dopaminrezeptoragonismus**: Bromocriptin zur Parkinsontherapie (→ Kap. 16).

Ergotamine haben viele unerwünschte Wirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Gefäßspasmen sowie **Lungen- und Peritonealfibrose** bei Langzeitanwendung.

Eikosanoide

Eikosanoide sind mehrfach ungesättigte C_{20}-Fettsäuren. Sie werden unter Einwirkung der Cyclooxygenase und 5-Lipoxygenase aus Arachidonsäure gebildet. Dabei entstehen Prostaglandine, Prostazyklin, Thromboxan und Leukotriene. Die Synthese und die vielfältigen Funktionen sind in der → Abbildung 3.1 dargestellt.
Zur medikamentösen Therapie eignen sich Cyclooxygenasehemmer und.

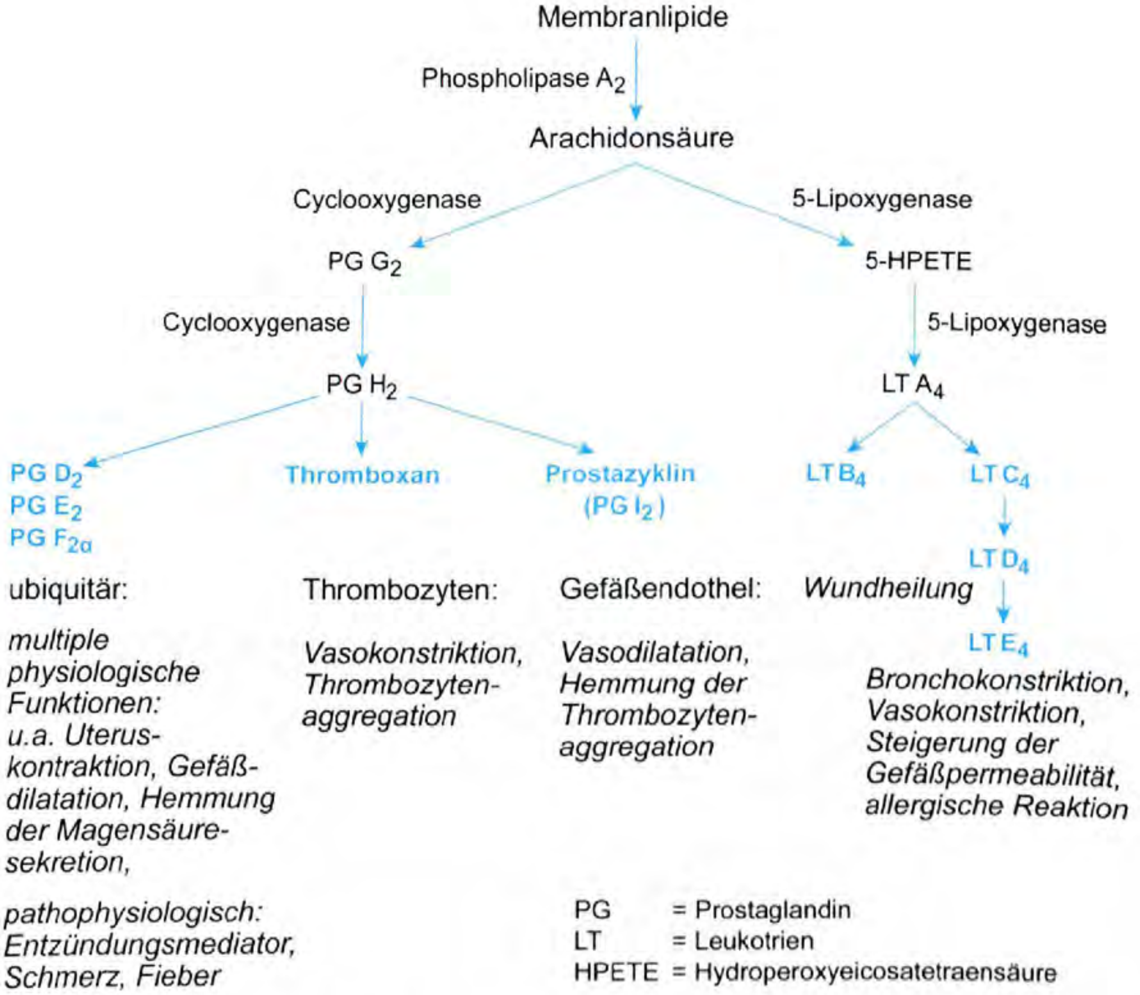


Abb. 3.1 Arachidonsäuremetabolismus

Tab. 3.2 Indikation verschiedener Prostaglandinderivate (PG = Prostaglandin)

Prostaglandinderivat	Wirkstoffe	Indikationen
PG-E_1-Derivat	Alprostadil	pAVK, passageres Offenhalten des Ductus arteriosus, erektile Dysfunktion
	Misoprostol	NSAID-induziertes Ulkus (→ Kap. 10), Abortauslöung
PG-I-Derivat (Prostazyklinanalogon)	Iloprost	Pulmonale Hypertonie (→ Kap. 5), Thrombangitis obliterans
PG-E_2/$F_2\alpha$-Derivate	Gemeprost, Dinoproston	Geburtseinleitung, Abortauslösung, Blasenmole, Uterusatonie
PG-$F_2\alpha$-Derivat	Latanoprost	Weitwinkelglaukom, als Augentropfen

Cyclooxygenasehemmer. Hemmen die Prostaglandinsynthese und werden als Schmerzmittel und Antiphlogistika eingesetzt: NSAID und selektive COX-2-Hemmer (→ Kap. 13). Bei ASS als Thrombozytenfunktionshemmer wird die Wirkung auf die Thromboxansynthese via Cyclooxygenasehemmung in Thrombozyten ausgenutzt (→ Kap. 8).

Prostaglandinderivate. → Tabelle 3.2.

CHECK-UP

- ☐ Für welche Indikationen können Sie Antihistaminika anwenden?
- ☐ Welche unerwünschten Wirkungen können bei einer Therapie mit Diphenhydramin auftreten?
- ☐ Beschreiben Sie den Wirkmechanismus, Indikation und Kontraindikation von Sumatriptan.

Hormone der Nebennierenrinde

Wirkstoffe

Glukokortikoide und Mineralokortikoide sind Steroidhormone. Die Glukokortikoide unterscheiden sich in ihrer antiphlogistischen Wirkstärke und in der Pharmakokinetik.
Einige besitzen auch eine mineralokortikoide Wirkung (→ Tab. 3.3).

Die Cushing-Schwelle ist die Dosis, die bei dauerhaftem Überschreiten zu typischen Symptomen eines Cushing-Syndroms führt. Sie liegt für Cortisol bei 30 mg/d, für die anderen Substanzen werden Äquivalenzdosen angegeben, die sich aus der relativen antiphlogistischen Wirkstärke ergeben (→ Tab. 3.3).

Wirkmechanismus

Glukokortikoide und Mineralokortikoide vermitteln ihre Wirkungen durch die Bindung an intrazelluläre Rezeptoren und beeinflussen die Gentranskription.

Glukokortikoide

Zeigen bei physiologischer Konzentration folgende Wirkungen:

- Eiweißkatabolismus → Muskelatrophie
- Steigerung der Glukoneogenese → Blutglukosespiegel ↑
- Sensibilisierung gegenüber Katecholaminen → Lipolyse
- Vitamin-D-Antagonismus: Glukokortikoide hemmen die renale und enterale Ca^{2+}- und Phosphatresorption und reduzieren die Osteoblastenaktivität → Kalziumkonzentration ↓, Knochenabbau.

Bei der therapeutischen Anwendung von Glukokortikoiden mit supraphysiologischen Konzent-

Tab. 3.3 Kortikosteroide: Wirkstoffe mit Angabe ihrer relativen antiphlogistischen und mineralokortikoiden Wirkstärke sowie der Cushing-Schwelle. Cortisol wird jeweils die Wirkstärke 1 zugeordnet

Kortikoid	Wirkstoff	Relative antiphlogistische Wirkstärke	Relative mineralokortikoide Wirkstärke	Cushing-Schwelle (mg/d)
Glukokortikoid	Cortisol	1	1	30
	Prednison, Prednisolon	4	0,6	7,5
	Methylprednisolon	5	0	6
	Triamcinolon	6	0	5
	Dexamethason, Betamethason	30	0	1
	Beclometason, Budesonid, Flunisolid	› 1.000	0	Nur lokal wirksam
Mineralokortikoid	Aldosteron Physiologisches Mineralokortikoid	0	› 1.000	–
	Fludrocortison Therapeutisches Mineralokortikoid	10	100	–

Tab. 3.4 Wirkung von Glukokortikoiden bei therapeutischer Anwendung

Effekt	Auswirkung
Mineralokortikoid	Natrium-, Wasserretention, Kaliumsekretion ↑ (Hypokaliämie)
Antiphlogistisch	Hemmung der Phospholipase A_2, der Cyclooxygenase 2 und der Zytokinbildung
Immunsuppressiv	Unter anderem Hemmung der Interleukin-1-Bildung → verminderte Aktivierung von T-Lymphozyten
Antiproliferativ	Hemmung der Fibroblastenaktivität und der Kollagensynthese
Antiallergisch	Hemmung der Histaminfreisetzung
Prokonvulsiv	Abnahme der Krampfschwelle
Prokoagulatorisch	Erhöhung der Thrombozytenzahl
Psychotrop	Depression, Dysphorie
Antigonadotrop	Hemmung der LH- und FSH-Freisetzung
Laborchemische Veränderungen	Leukozyten ↑, Erythrozyten ↑, Thrombozyten ↑, Eosinophile ↓, Lymphozyten ↓, Lipide ↑, Glukose ↑, Natrium ↑, Kalium ↓, Kalzium ↓

rationen treten zusätzlich die in der → Tabelle 3.4 genannten Effekte auf.

Mineralokortikoide

Entfalten ihre Wirkung im spätdistalen Tubulus und Sammelrohr der Niere. Dort wird die aldosteronabhängige Proteinsynthese stimuliert: Unter anderem steigt die Synthese von Natriumkanälen, Natrium-Protonen-Antiportern und Natrium-Kalium-ATPasen. Folge:

- Natriumresorption ↑ → Hypernatriämie
- Kalium- und Protonensekretion ↑ → Hypokaliämie, Alkalose.

Während der Glukokortikoidrezeptor nur von Glukokortikoiden stimuliert wird, kann der Mineralokortikoidrezeptor von Mineralo- und Glukokortikoiden aktiviert werden. Ein spezielles Enzym in der Niere – 11-Hydroxy-Corticosteroid-Dehydrogenase – inaktiviert jedoch Glukokortikoide vor ihrer Bindung. Deshalb besitzen Glukokortikoide erst in hoher Dosierung mineralokortikoide Effekte.

Indikationen

Glukokortikoide

- Substitutionstherapie bei Nebennierenrindeninsuffizienz, am besten mit Cortisol
- Chronisch entzündliche Erkrankungen, z. B. rheumatoide Arthritis

- Akute entzündliche Erkrankungen, z. B. akutes rheumatisches Fieber mit Herzbeteiligung
- Hauterkrankungen, z. B. Psoriasis, Ekzeme
- Allergie, z. B. Asthmaanfall, allergischer Schock, exogen-allergische Alveolitis
- Immunsuppression, z. B. nach Transplantation, bei Autoimmunerkrankungen
- Maligne Tumoren, z. B. Leukämie
- Hirnödem
- Adjuvans zur Schmerztherapie bei Tumorschmerzen (→ Kap. 13).

Mineralokortikoide

- Morbus Addison (primäre Nebennierenrindeninsuffizienz) in Kombination mit Cortisol
- Androgenitales Syndrom mit Salzverlust in Kombination mit Cortisol.

Anwendung

Bei der **Substitutionstherapie** mit Glukokortikoiden bei einer Nebennierenrindeninsuffizienz wird Cortisol verwendet und der physiologische zirkadiane Rhythmus imitiert: Die Tagesdosis wird auf 2–3 Dosen verteilt mit der höchsten Dosis am Morgen, z. B. 20-0-10 mg oder 15-10-5 mg.

> In Stresssituationen ist eine Dosiserhöhung erforderlich.

Bei der **therapeutischen** systemischen Anwendung werden stärker wirksame Glukokortikoide verwendet, wie z. B. Prednisolon:

- Gabe immer morgens, am besten jeden 2. Tag alternierend, um eine Suppression von ACTH und der Nebennierenrinde zu vermindern
- Bei längerfristiger Anwendung: möglichst unterhalb der Cushing-Schwelle bleiben
- Nach längerer Anwendung: niemals abrupt absetzen, sondern langsam ausschleichen, sonst droht eine Nebennierenrindeninsuffizienz.

Kristallsuspensionen von Glukokortikoiden wie Triamcinolonacetonid können als **Depotpräparate** beispielsweise zur intraartikulären Injektion angewandt werden.

Das therapeutisch angewandte Mineralokortikoid Fludrocortison ist auch glukokortikoid wirksam (→ Tab. 3.3). Dies muss bei einer Kombination mit Cortisol berücksichtigt werden.

Pharmakokinetik

- Gute Resorption, hohe Plasmaeiweißbindung
- Metabolisierung und Inaktivierung in der Leber
- Unterschiedliche HWZ: Beta- und Dexamethason wirken sehr lange: keine Anpassung an den zirkadianen Rhythmus möglich. Daher nur zur Akuttherapie geeignet
- Beclometason, Budesonid und Flunisolid haben praktisch keine orale Bioverfügbarkeit. Sie werden in der ersten Passage in der Leber und bei Inhalation auch in der Lunge vollständig metabolisiert. Deshalb sind sie nur zur lokalen Anwendung geeignet. Alle anderen Substanzen haben eine gute orale Bioverfügbarkeit und sind systemisch wirksam.

Unerwünschte Wirkungen

- Ödeme, Hypernatriämie mit Hypertonie, hypokaliämische Azidose durch den mineralokortikoiden Effekt
- Steroiddiabetes, Stammfettsucht
- Osteoporose bis hin zur Hüftkopfnekrose, auch bei niedriger Dosierung unterhalb der Cushing-Schwelle möglich
- Muskelatrophie, Wachstumshemmung bei Kindern
- Amenorrhö, Hirsutismus, Virilisierung
- Trockenes Auge, Glaukom, Katarakt
- Pergamenthaut, Hautblutungen
- Erhöhtes Thromboserisiko
- Infektionen
- Gestörte Wundheilung
- Gastrointestinale Ulzera, insbesondere bei Kombination mit NSAID
- Psychische Veränderungen, v.a. Dysphorie
- Medikamenteninteraktion:
  - Die Wirkung von Antidiabetika wird abgeschwächt aufgrund der Steigerung der Glukoneogenese
  - Die Wirkung von Herzglykosiden wird verstärkt aufgrund des Auftretens einer Hypokaliämie
- Unerwünschte Wirkungen von inhalativen Glukokortikoiden → Kap. 9.

> Bei längerfristiger Anwendung von Glukokortikoiden: immer eine Osteoporoseprophylaxe mit Kalzium und Vitamin D.

Kontraindikationen

Es gibt keine absoluten Kontraindikationen. Bei akuter Indikation und kurzfristiger Anwendung überwiegt der Nutzen die möglichen unerwünschten Wirkungen. Die meisten unerwünschten Wirkungen treten erst nach Langzeitanwendung auf.

Relative Kontraindikationen sind:
- Gastrointestinale Ulzera
- Glaukom
- Osteoporose
- Epilepsie
- Psychosen
- Z.n. Thromboembolie
- Infektionen.

CHECK-UP

- ☐ Worin unterscheiden sich Budesonid und Dexamethason?
- ☐ Welche unerwünschten Wirkungen treten bei einer längerfristigen oralen Therapie mit Glukokortikoiden auf?
- ☐ Was ist die Cushing-Schwelle?
- ☐ Wodurch zeichnet sich Fludrocortison aus und worin besteht die Indikation für diese Substanz?

Sexualhormone

Wirkstoffklassen
- Estrogene
- Kontrazeptiva
- Antiestrogene
- Pharmaka zur Beeinflussung der Schwangerschaft und Geburt
- GnRH-Analoga
- Androgene
- Antiandrogene.

Estrogene

Steroidhormone, die über intrazelluläre Rezeptoren ihre Wirkungen vermitteln.

Wirkstoffe
Estradiol, Estradiolvalerat, konjugierte Estrogene, Ethinylestradiol, Mestranol.

Indikationen
- Hormonersatztherapie bei klimakterischen Beschwerden. Hauptsächlich Anwendung von Estradiol, Estradiolvalerat und konjugierten Estrogenen
- Orale Kontrazeption. Hauptsächlich Anwendung von Ethinylestradiol, Mestranol
- Estrogenmangel bei Hypoplasie der Ovarien, Ovarektomie
- Zyklusregulierung, Zystenprophylaxe bei rezidivierenden Ovarialzysten
- Osteoporoseprophylaxe: **nur** wenn andere Medikamente zur Prophylaxe der Osteoporose kontraindiziert sind (→ Kap. 12)
- Prostatakarzinom. Es werden aber besser verträgliche Substanzen wie Antiandrogene und GnRH-Analoga bevorzugt.

Pharmakokinetik
- Estradiol hat eine kurze HWZ und einen sehr starken hepatischen Metabolismus. Wegen des **ausgeprägten First-pass-Effekts** muss bei oraler Anwendung die Dosis 20- bis 40-fach höher sein, als bei transdermaler Anwendung
- Die synthetischen Estrogene wie Ethinylestradiol und Mestranol besitzen eine verbesserte Pharmakokinetik mit höherer oraler Bioverfügbarkeit.

Unerwünschte Wirkungen
- Ödeme, Gewichtszunahme
- Leberzelladenome
- Venöse Thromboembolien, Schlaganfall, Myokardinfarkt
- Mamma- und Endometriumkarzinom.

Hormonersatztherapie

Ziele der früher häufig angewandten Hormonersatztherapie im Klimakterium waren:

- Behandlung des klimakterischen Syndroms
- Osteoporoseprophylaxe
- Prävention kardiovaskulärer Ereignisse.

Studien haben jedoch gezeigt, dass nur die ersten beiden Ziele erreicht werden, aber schwere unerwünschte Wirkungen auftreten:

- Erhöhtes Risiko für KHK, Schlaganfälle und venöse Thromboembolien
- Erhöhtes Risiko für Endometriumkarzinome. Nicht jedoch bei Kombination mit Gestagenen
- Erhöhtes Risiko für Mammakarzinome.

Dementsprechend werden Estrogene nur noch nach strenger Indikationsstellung angewandt, möglichst niedrig dosiert und möglichst nur kurzfristig zur Behandlung klimakterischer Beschwerden und ggf. zur Osteoporoseprophylaxe (→ Kap. 12).

> Bei nicht hysterektomierten Frauen Estrogene immer in Kombination mit einem Gestagen anwenden, da dann das Risiko für ein Endometriumkarzinom nicht erhöht ist.

Hormonelle Kontrazeption

Es werden entweder Kombinationspräparate aus einem Estrogen + Gestagen verwendet oder Monopräparate mit einem Gestagen. Estrogen und Gestagen unterdrücken die LH- und FSH-Freisetzung → Ovulationshemmung.

- Weitere Estrogenwirkung: Zykluskontrolle
- Weitere Gestagenwirkungen:
  - Viskositätssteigerung des Zervixsekrets → Verhinderung der Spermienaszension
  - Atrophie des Endometriums → Verhinderung der Nidation.

Wirkstoffe

- Estrogene: meist Ethinylestradiol, Mestranol
- Gestagene: verschiedene Präparate, z. B. Norethisteron, Norgestrel
- Antiandrogenes Gestagen: Cyproteronacetat, Dienogest. Anwendung z. B. bei Akne oder Hirsutismus.

Anwendung

Es gibt verschiedene Präparate, die in der → Tabelle 3.5 aufgeführt sind.

Tab. 3.5 Hormonelle Kontrazeptiva

Kontrazeptiva	Anwendung und Besonderheiten
Mikropille (Einphasenpräparat)	• 21 d fixe Kombination aus Estrogen + Gestagen, danach 7 d Pause zur Induktion einer Entzugsblutung • Pearl-Index: < 0,1
Mehrstufenpräparate	• 2-Phasen: – 1. Phase nur Estrogen – 2. Phase Estrogen + Gestagen • 2-Stufen: – 1. Stufe Estrogen + Gestagen – 2. Stufe Estrogen + mehr Gestagen • 3-Stufen: – 1. Stufe wenig Estrogen + Gestagen – 2. Stufe mehr Estrogen + mehr Gestagen – 3. Stufe wenig Estrogen + mehr Gestagen • Pearl-Index < 0,1. Ausnahme: Bei 2-Phasen-Präparaten ist der Index mit 0,2–1,4 höher, da Gestagenkomponente in 1. Phase fehlt
Minipille	• **Nur** niedrig dosiertes Gestagen • Pearl-Index: 0,4–4,0 • Muss unbedingt täglich zur gleichen Uhrzeit eingenommen werden, da bei Abweichung von mehr als 2 h der Empfängnisschutz nachlässt. Weiterer Nachteil sind Durchbruchs- und Schmierblutungen • Anwendung, wenn Estrogene kontraindiziert sind
Depotpräparate	• **Nur** Gestagen i.m. alle 2–3 Monate • Pearl-Index: 0,5 • Nachteil: Durchbruchs- und Schmierblutungen und lange Wirkdauer
Postkoitale Kontrazeption („Pille danach")	• Hoch dosiertes Gestagenpräparat innerhalb von 72 h nach Koitus • Verhindert 85 % der Schwangerschaften • Unerwünschte Wirkungen: Übelkeit, Erbrechen

Die Wirksamkeit einer kontrazeptiven Methode wird mit dem Pearl-Index angegeben: Zahl der ungewollten Schwangerschaften, wenn 100 Frauen die kontrazeptive Methode 1 Jahr anwenden.

Unerwünschte Wirkungen

Wegen der unerwünschten Wirkung von Estrogenen soll die Estrogenkomponente möglichst < 50 μg betragen.

- Erhöhtes Risiko für Thromboembolien, Schlaganfall und Myokardinfarkt. Insbesondere bei Alter > 30 Jahre, Nikotinabusus, Adipositas
- Leberzelladenome, Gewichtszunahme, Ödeme
- Vermindertes Risiko für Endometrium- und Ovarialkarzinom: positiver Effekt der Kontrazeptiva. Das Brustkrebsrisiko unter oralen Kontrazeptiva wird noch kontrovers diskutiert.

Kontraindikationen

- Z.n. Beinvenenthrombose, Lungenembolie, Herzinfarkt
- Arterielle Hypertonie
- Leberzirrhose
- Mamma-Ca
- Raucherinnen über 35 Jahre.

Medikamentöser Schwangerschaftsabbruch

Mifepriston ist ein Progesteronrezeptorantagonist. Progesteron ist für die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft notwendig. Mifepriston hebt die Progesteronwirkung auf und löst uterine Blutungen aus.

Anwendung

Schwangerschaftsabbruch bis zum 49. Schwangerschaftstag. Um die Ausstoßung der Frucht zu garantieren, wird nach 2 Tagen ein Prostaglandin gegeben, z. B. Misoprostol.

> Bei Schwangerschaftsabbrüchen nach der 7. SSW werden Prostaglandine zur Auslösung einer Fehlgeburt appliziert (+ Kürettage).

Antiestrogene

Die Estrogenwirkungen können beeinflusst werden durch (→ Tab. 3.6):

- **Rezeptorantagonisten**: Clomifen
- **Rezeptormodulatoren**: Tamoxifen, Raloxifen. Wirken gewebsspezifisch als Antagonisten oder Agonisten
- **Aromatasehemmer**: Aminoglutethimid, Anastrozol, Letrozol. Hemmen die Bildung von Estrogenen aus Androgenen und reduzieren dadurch den Wachstumsstimulus der Estrogene.

Pharmaka zur Beeinflussung der Schwangerschaft und Geburt

Oxytocin.

- Bewirkt Uteruskontraktionen und Kontraktionen der glatten Muskulatur der Milchdrüse
- Indikationen:
  - Wehenschwäche. Kann auch während der Geburt angewandt werden
  - Geburtseinleitung, Austreibung der Nachgeburt, Uterusatonie
  - Stillprobleme.

Atosiban.

- Kompetitiver Oxytocinrezeptorantagonist, bewirkt eine Uterusrelaxation
- Indikation: drohende Frühgeburt.

Prostaglandine. Gemeprost, Dinoproston.

- PGE_2- und $F_2\alpha$-Derivate bewirken Uteruskontraktionen und Öffnung des Muttermunds
- Indikationen: Geburtseinleitung, Abortauslösung, Blasenmole, Uterusatonie.

Mutterkornalkaloide. Methylergometrin.

- Methylergometrin bewirkt Uteruskontraktionen über einen α-Agonismus
- Indikationen: verzögerte Plazentaablösung, Uterusatonie, postpartale Blutung, Blutung nach Abort
- Darf nur in der Nachgeburtsperiode oder im Wochenbett bei nicht stillenden Frauen angewandt werden. Sonst unerwünschte Wirkungen beim Kind.

Tab. 3.6 Antiestrogene

Wirkstoff	Wirkmechanismus	Indikationen
Clomifen	Estrogenrezeptorantagonist: Aufhebung des negativen Feedbacks der Estrogene auf die GnRH-Freisetzung: GnRH ↑ → LH und FSH ↑ → Ovulationsauslösung	Unerfüllter Kinderwunsch bei Ovarialinsuffizienz
Tamoxifen	Selektiver Estrogenrezeptormodulator: • Antagonist an Estrogenrezeptoren im Brustgewebe: antitumorale Wirkung • Agonist im Uterus und Knochen • Unerwünschte Wirkungen: erhöhtes Risiko für Thromboembolien, KHK, Endometrium-Ca	Adjuvante und palliative Therapie des estrogenabhängigen Mamma-Ca
Raloxifen	Selektiver Estrogenrezeptormodulator: • Agonist im Knochen: hemmt also wie Estrogene den Knochenabbau • Antagonist an Estrogenrezeptoren im Brustgewebe und Uterus: damit kein erhöhtes Krebsrisiko	Prophylaxe und Therapie der postmenopausalen Osteoporose (→ Kap. 12)
Aminoglutethimid	Aromatasehemmer: hemmt Estrogen- und Glukokortikoidsynthese	• Metastasiertes Mamma-Ca • Cushing-Syndrom
Anastrozol, Letrozol	Selektiver Aromatasehemmer: hemmt nur Estrogensynthese	Metastasiertes Mamma-Ca

Tokolytika. Fenoterol.
- Hemmt die Wehentätigkeit als β_2-Mimetikum
- Indikationen: vorzeitige Wehentätigkeit, mechanische Geburtskomplikationen.

- Zur Tokolyse (Hemmung vorzeitiger Wehen) können verwendet werden: β_2-Mimetika (Fenoterol), Magnesiumsulfat, Gestagene (Progesteron) und Oxytocinrezeptorantagonisten (Atosiban)
- Zur Wehenauslösung und -verstärkung können Methylergometrin – nur postpartal – sowie Oxytocin und Prostaglandine verwendet werden.

GnRH-Analoga

Buserelin ist ein GnRH-Analogon (GnRH = Gonadotropin-Releasing-Hormon. Syn.: Gonadoliberin, LHRH = luteinisierendes Hormon Releasing Hormon). Es stimuliert den GnRH-Rezeptor. Je nach Applikationsart treten unterschiedliche Wirkungen auf:
- Einmalige Gabe: kurzfristige LH- und FSH-Freisetzung. Anwendung als Diagnostikum der Hypophysenfunktion
- Langfristige pulsatile Gabe alle 60–90 min: Imitation der physiologischen GnRH-Sekretion → LH- und FSH-Freisetzung ↑ → Estrogen- bzw. Testosteronsynthese ↑. Anwendung als Nasenspray bei Frauen zur Ovulationsauslösung bei Kinderwunsch und bei Jungen zur Kryptorchismustherapie
- Langfristige kontinuierliche Gabe i.m.: **Downregulation der GnRH-Rezeptoren** → Estrogen- bzw. Testosteronsynthese ↓. Anwendung beim fortgeschrittenen hormonempfindlichen Prostata- und Mamma-Ca, Endometriose, **Uterus myomatosus**.

Androgene

Steroidhormone, die über intrazelluläre Rezeptoren ihre Wirkungen vermitteln. Aus Testosteron wird unter Einwirkung der 5α-Reduktase in peripheren Geweben das biologisch wirksamste Androgen 5α-Dihydrotestosteron (DHT) gebildet.
Testosteron wird wegen des hohen First-pass-Effekts nur transdermal angewandt. Chemisch veränderte Derivate können auch oral verwendet werden, z. B. Testosteronundecanoat.
Indikationen:
- Primärer und sekundärer Hypogonadismus des Mannes, Oligozoospermie
- Substitutionstherapie beim „Climacterium virile"
- Übermäßiges Längenwachstum bei Jugendlichen.

Tab. 3.7 Antiandrogene

Wirkstoff	Wirkmechanismus	Anwendung
Cyproteronacetat, Flutamid	Androgenrezeptorantagonist. Cyproteronacetat ist gleichzeitig ein Progesteronderivat	• Bei Frauen: Hirsutismus, Akne, androgenetische Alopezie, polyzystische Ovarien • Bei Männern: Prostatakarzinom, Triebdämpfung bei Sexualdeviation
Finasterid	5α-Reduktasehemmer. Hemmt das Prostatawachstum	Benigne Prostatahyperplasie

Antiandrogene

Die Androgenwirkungen (→ Tab. 3.7) können beeinflusst werden durch:

- **Rezeptorantagonisten**: Cyproteronacetat, Flutamid
- **5α-Reduktasehemmer**: Finasterid. Hemmen die Bildung von 5α-Dihydrotestosteron aus Testosteron. Insbesondere in der Prostata ist das Wachstum des Drüsengewebes von DHT abhängig, in anderen Geweben wirkt Testosteron direkt.

CHECK-UP

- ☐ Was würden Sie einer Patientin raten, die aufgrund klimakterischer Beschwerden eine Hormonersatztherapie wünscht?
- ☐ Welche Form der medikamentösen Kontrazeption hat den kleinsten Pearl-Index und wie wirken diese Präparate?
- ☐ Welche Medikamente können Sie bei vorzeitiger Wehentätigkeit einsetzen? Welche Medikamente würden Sie bei einer postpartalen Blutung aufgrund einer Uterusatonie anwenden?

4 Blutgerinnung

Cumarine

Wirkstoffe

Phenprocoumon, Warfarin.

Wirkmechanismus

Cumarinderivate sind Antikoagulanzien und wirken als **Vitamin-K-Antagonisten** (→ Abb. 4.1).

- Vitamin K ist für die Bildung der **Faktoren II, VII, IX, X und der Proteine C und S** aus inaktiven Vorstufen durch γ-Carboxylierung an Glutamatresten notwendig
- Vitamin K wird dabei zum Epoxid oxidiert. Die Regeneration von Vitamin K erfolgt durch die **Vitamin-K-Epoxid-Reduktase**, die **von Cumarinen kompetitiv gehemmt** wird
- Folglich werden in der Leber nur inaktive Vorstufen freigesetzt → Blutgerinnung ist gehemmt.

Indikation

Antikoagulation. Orale Langzeittherapie und -prophylaxe bei:

- Thromboembolischen Ereignissen bei **Phlebothrombose** und **Lungenembolie**
- Schlaganfallprophylaxe bei **Vorhofflimmern**
- **Künstlicher Herzklappe.**

Anwendung

- Die Therapiekontrolle der „Blutverdünnung" erfolgt über den Quick-Wert. Normal: 70–130 %. Bestimmung über die Thromboplastinzeit
- Zur besseren Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Laboren Bestimmung des INR-Werts (International Normalized Ratio). Normal: 1,0
- Bei den meisten Indikationen liegt der INR-Zielbereich bei 2,0–3,0, bei hohem Thromboserisiko bei 3,5.

> Achtung IMPP-Stolperfalle: Unter einer Cumarintherapie **fällt** der Quickwert und **steigt** der INR-Wert.

Wegen der kürzeren Halbwertszeit des antithrombotischen Proteins C im Vergleich zu den anderen Vitamin-K-abhängigen Faktoren, besteht zu Beginn der Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten eine **verstärkte Thromboseneigung**. Dadurch können z. B. Hautnekrosen als unerwünschte Wirkung auftreten. Um dies zu vermeiden, wird am Anfang einer Cumarintherapie überlappend mit Heparinen oder Fondaparinux behandelt, bis der INR-Wert an zwei aufeinanderfolgenden Tagen im Zielbereich liegt. Dann wird die Gabe von Heparin oder Fondaparinux beendet.

Große elektive Operationen sind unter einer Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten nicht möglich. Dann muss der Patient auf ein kürzer wirksames Antikoagulans umgesetzt werden, das im Rahmen der Operation kurzfristig pausiert werden kann (Bridging-Verfahren):

- Als alternative Antikoagulation werden niedermolekulare Heparine s.c. oder unfraktioniertes Heparin i.v. verwendet
- Einige Tage präoperativ wird der Vitamin-K-Antagonist abgesetzt
- Fällt der INR-Wert unter den Zielbereich, wird mit dem alternativen Antikoagulans begonnen
- Am OP-Tag wird mit dem alternativen Antikoagulans ausgesetzt, postoperativ wieder begonnen
- Man beginnt dann überlappend mit dem Vitamin-K-Antagonisten und beendet das alter-

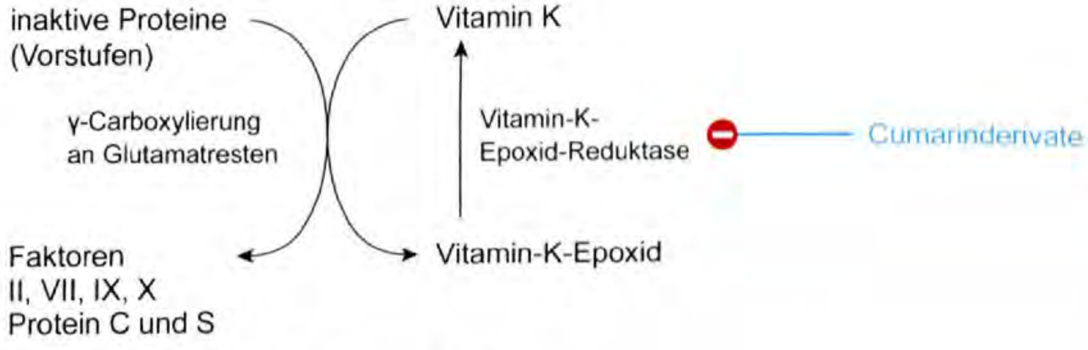


Abb. 4.1 Wirkmechanismus der Cumarinderivate

native Antikoagulans, wenn der Ziel-INR-Wert erreicht ist.

Pharmakokinetik

- **Starke Metabolisierung**, u. a. durch Cytochrom P450, mit großen interindividuellen Schwankungen und Gefahr der Medikamenteninteraktion
- **Hohe Plasmaeiweißbindung**
- Hohe Resorption. Resorption kann z. B. **durch Antazida gehemmt** werden → Wirkungsabschwächung
- Gute Verteilung auch in Muttermilch. Plazentagängig
- HWZ: Phenprocoumon 150 h, Warfarin 40 h
- **Langsamer Wirkungseintritt.** Erster Effekt nach ca. 3 d, weil die Neusynthese der Faktoren gehemmt wird.

- Enzyminduktoren wie Carbamazepin und Rifampicin beschleunigen den Abbau von Vitamin-K-Antagonisten und schwächen daher ihre Wirkung ab
- Enzymhemmer wie Allopurinol und Cotrimoxazol verstärken die Wirkung des Vitamin-K-Antagonisten.

Nach Absetzen von Phenprocoumon hält die Wirkung noch ca. 7 d an, beim Warfarin ca. 5 d. Ist eine schnellere Normalisierung der Gerinnung notwendig, können als **Antidot** gegeben werden:

- **Vitamin K_1**: Latenz der Wirkungsaufhebung beträgt ca. 12 h, da die Faktoren erst neu gebildet werden müssen
- **Gabe von Gerinnungsfaktoren**: sofortige Wirkungsaufhebung.

Unerwünschte Wirkungen

- Blutungen
- Hautnekrosen.

Kontraindikationen

- **Schwangerschaft.** Embryotoxisch, insbesondere im 1. Trimenon
- **Stillzeit**: Ist eine Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten in der Stillzeit absolut notwendig, sollen die Säuglinge prophylaktisch Vitamin K_1 erhalten
- Außerdem stellen eine erhöhte Blutungsneigung und das Risiko für Hirnblutungen Kontraindikationen dar. Dazu zählen frischer ischämischer Insult, Endokarditis, Sturzneigung oder Hirnarterienaneurysma.

CHECK-UP

- ☐ Welche Gerinnungsfaktoren werden durch Cumarine gehemmt und mit welchem Gerinnungstest wird die Blutverdünnung bei dieser Therapie kontrolliert?
- ☐ Nennen Sie wesentliche Merkmale der Pharmakokinetik von Cumarinderivaten.
- ☐ Was ist das Antidot für Cumarine?
- ☐ Wann sind Cumarine kontraindiziert?

Heparine und Heparinoide

Wirkstoffe

- Unfraktioniertes Heparin (UFH)
- Niedermolekulare Heparine (NMH), z. B. Certoparin, Enoxaparin, Tinzaparin. NMH enden typischerweise auf **-parin**
- Fondaparinux.

Wirkmechanismus

Heparine und Fondaparinux **verstärken die blutgerinnungshemmende Wirkung von Antithrombin** (AT, früher Antithrombin III, → Abb. 4.2).

Die Substanzen gehen einen Komplex mit Antithrombin ein und erhöhen dessen blutgerinnungshemmende Wirkung. Die Wirkstoffe unterscheiden sich im Ausmaß ihrer Wirkung auf die Faktoren X_a und II_a (Thrombin):

- Unfraktioniertes Heparin: hemmt Faktor X_a und II_a gleichermaßen (**$X_a = II_a$**)
- Niedermolekulares Heparin: hemmt Faktor X_a stärker als II_a (**$X_a > II_a$**)
- Fondaparinux: hemmt **nur Faktor X_a**.

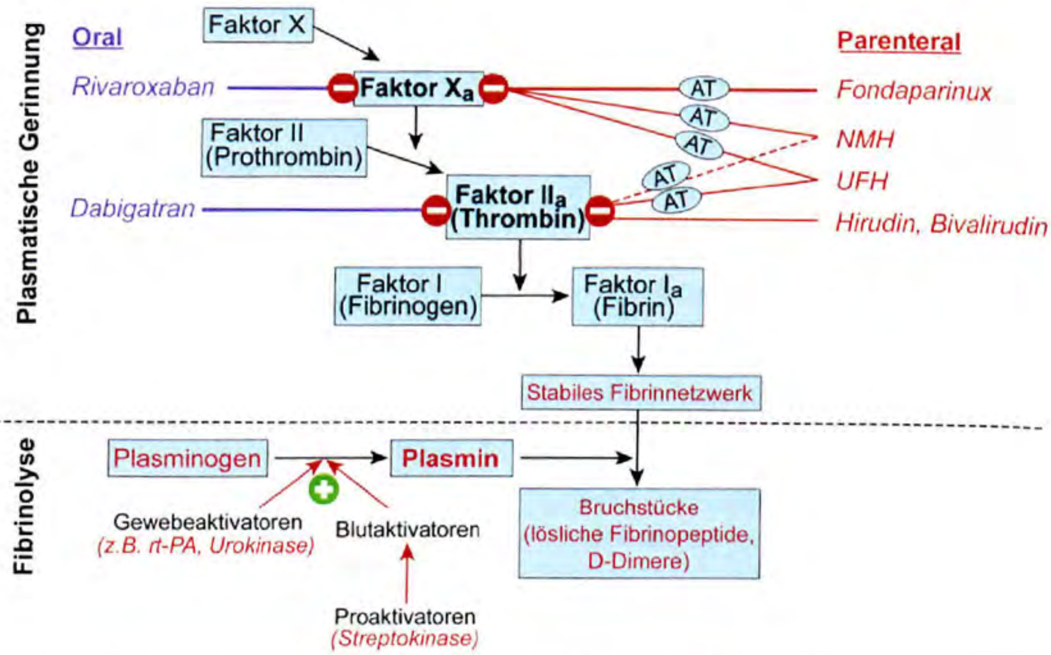


Abb. 4.2 Wirkmechanismus von Antikoagulanzien und Fibrinolytika.
Im oberen Teil der Abbildung sind auf der linken Seite oral wirksame, rechts parenteral wirksame Antikoagulanzien dargestellt. Nicht berücksichtigt wurden die Cumarinderivate (→ Abb. 4.1).
Im unteren Teil ist der Angriffspunkt der Fibrinolytika abgebildet. Es handelt sich um ein gekürztes Schema der Gerinnungskaskade, in der nur die Faktoren dargestellt sind, die für die Erklärung der Wirkmechanismen der genannten Substanzen von Bedeutung sind. Verwendete Abkürzungen: AT = Antithrombin, NMH = niedermolekulare Heparine, UFH = unfraktioniertes Heparin [V 485]

Tab. 4.1 Pharmakokinetik von unfraktioniertem Heparin (UFH), niedermolekularen Heparinen (NMH) und Fondaparinux

	UFH	NMH	Fondaparinux
Elimination	Metabolismus und renal. Anwendung bei Niereninsuffizienz möglich	Renal. Keine Anwendung bei schwerer Niereninsuffizienz	
HWZ	1,5–2 h. Bei höheren Dosen verlängert sich die HWZ, da die Metabolisierung kapazitätslimitiert ist	Je nach Substanz 2–4 h	15–20 h
Therapiekontrolle	PTT. Steigt unter Therapie an	Keine PTT-Verlängerung. Bei Bedarf kann die Anti-Faktor-X_a-Aktivität bestimmt werden	
Antidot	Protamin. Sofortige Antagonisierung	Kein Antidot bekannt	

Indikationen

- **Thromboseprophylaxe**: s.c.
- **Therapeutische Antikoagulation**, z. B. bei Lungenembolie, Thrombose:
  - UFH kontinuierlich i.v.
  - NMH je nach Substanz 1–2× tgl. s.c.
  - Fondaparinux 1× tgl. s.c.

Heparine (UFH, NMH) dürfen in der Schwangerschaft angewandt werden, da sie nicht die Plazentaschranke passieren. Darin liegt ihr Vorteil gegenüber Vitamin-K-Antagonisten, die in der Schwangerschaft kontraindiziert sind. Auch in der Stillzeit dürfen Heparine eingesetzt werden.

Pharmakokinetik

Achtung IMPP-Stolperfalle:
- Thromboplastinzeit = Prothrombinzeit = Quick (Quickwert in %. Normal 70–130): erniedrigt bei Vitamin-K-Antagonisten
- INR-Wert (ohne Einheit. Normalwert = 1,0): erhöht bei Vitamin-K-Antagonisten
- Partielle Thromboplastinzeit (PTT, Partial thromboplastin time. Normal ca. 35–40 s): erhöht bei Therapie mit UFH
- Anti-Faktor-X_a-Aktivität: erhöht bei Therapie mit NMH oder Fondaparinux.

Unerwünschte Wirkungen
- Blutungen
- Heparininduzierte Thrombozytopenie Typ 2 (HIT-2, → antithrombotische und thrombolytische Therapie). Die HIT-2 ist eine Komplikation vom UFH. Sehr selten tritt sie bei NMH auf, gar nicht bei Fondaparinux
- Osteoporose bei Langzeitanwendung mit UFH, seltener bei NMH.

Die Nachteile von UFH bei der Antikoagulation sind:
- Tägliche PTT-Kontrollen und ggf. Dosisanpassung
- Komplizierte Applikation: kontinuierliche i.v.-Gabe
- Häufigere unerwünschte Wirkungen.

Wegen der einfacheren Anwendung – kein Monitoring, subkutane Applikation 1–2× täglich – werden NMH und Fondaparinux bevorzugt. „Cave": Sie sind aber bei schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert, dann UFH anwenden.

CHECK-UP

- ☐ Beschreiben Sie den Wirkmechanismus verschiedener Heparine und Heparinoide.
- ☐ Worin liegen die Vorteile, worin Nachteile von niedermolekularen Heparinen (NMH) gegenüber unfraktioniertem Heparin (UFH) bei der therapeutischen Antikoagulation?
- ☐ Über welche Gerinnungswerte erfolgt die Therapiekontrolle von UFH und NMH?

Weitere gerinnungshemmende Substanzen

Direkte Thrombininhibitoren und Faktor-X_a-Inhibitoren

Wirkstoffe
- **Parenterale Thrombininhibitoren**: Hirudinpräparate (z. B. Lepirudin), Argatroban, Bivalirudin
- **Orale Thrombininhibitoren**: Dabigatran
- **Orale Faktor-X_a-Inhibitoren**: Rivaroxaban.

Wirkmechanismus
Die direkten Thrombin- und Faktor-X_a-Inhibitoren hemmen direkt – d. h. ohne Komplexbildung mit Antithrombin – Thrombin oder den Faktor X_a (→ Abb. 4.2). Sie lösen keine HIT-Reaktion aus.

Indikationen
- Lepirudin, Argatroban: antithrombotische Therapie bei HIT-2 (i.v.)
- Bivalirudin: Antikoagulation bei Durchführung einer Koronarangioplastie (i.v.)
- Dabigatran, Rivaroxaban: Thromboseprophylaxe bei orthopädischen Operationen (p.o.).

Dabigatran und Rivaroxaban sind neue orale Antikoagulanzien, die bisher nur zur Thromboseprophylaxe nach orthopädischen Operationen zugelassen sind. Es wird erwartet, dass diese Indikation demnächst erweitert wird, z. B. für Vorhofflimmern.
Vorteil gegenüber Cumarinen: keine Gerinnungskontrolle notwendig, fixe Dosierung für jeden Patienten.

Anwendung
- Die Therapiekontrolle erfolgt bei Lepirudin, Argatroban und Bivalirudin über die PTT
- Bei Dabigatran und Rivaroxaban ist kein Monitoring notwendig
- Wichtigste unerwünschte Wirkung: Blutungen.

Alprostadil

Prostaglandin-E_1-Derivat, fördert u. a. die Durchblutung durch Relaxation der Arteriolen und Hemmung der Thrombozytenaggregation. Es wird bei der **pAVK** bei einer kritischen Extremitätenischämie i.v. eingesetzt, wenn interventionelle oder operative Eingriffe nicht möglich sind.

Cilostazol

Hemmt die Phosphodiesterase 3, wirkt vasodilatatorisch und hemmt die Thrombozytenaggregation. Wird bei der **pAVK** im Stadium II bei Claudicatio intermittens verwendet.

Niedermolekulares Dextran

Molekulargewicht von 40 kDa, wird deshalb auch Dextran 40 genannt. Bessert die Mikrozirkulation durch Hemmung der Erythrozyten- und Thrombozytenaggregation und Verringerung der Blutviskosität.
Höher molekulare Dextrane, z. B. Dextran 60, dienten als Plasmaersatzmittel beim hypovolämischen Kreislaufversagen. Jedoch traten unter Dextranen häufiger Unverträglichkeitsreaktionen auf, z. B. schwere Schockreaktionen, sodass sie nicht mehr im Handel sind.

Thrombozytenfunktionshemmer

Werden ausführlich im → Kapitel 8 erläutert.

CHECK-UP

- ☐ Nennen Sie Antikoagulanzien, die unabhängig von Antithrombin wirken und beschreiben Sie kurz deren Wirkmechanismus.

Fibrinolytika

Wirkstoffe

Streptokinase, Urokinase, rtPA (Alteplase), Reteplase, Tenecteplase.

Wirkmechanismus

Fibrinolytika sind **Plasminogenaktivatoren**. Sie fördern die Bildung von Plasmin aus Plasminogen (→ Abb. 4.2). Plasmin spaltet das Fibrinnetzwerk in Bruchstücke. Der Thrombus wird abgebaut (Thrombolyse). Außerdem hemmt Plasmin die Blutgerinnung u. a. durch Inaktivierung von Fibrinogen.

- Streptokinase und Urokinase weisen keine Fibrinspezifität auf, d. h., sie aktivieren auch zirkulierendes Plasminogen und sind systemisch wirksam. Die anderen Fibrinolytika aktivieren vorzugsweise fibringebundenes Plasminogen. Sie wirken also theoretisch nur im Thrombus
- Streptokinase wirkt indirekt, also erst nach Komplexbildung mit Plasminogen. Die anderen Substanzen sind direkte Plasminogenaktivatoren.

Indikation

Thrombolyse bei:

- Frischem Myokardinfarkt
- Schwerer Lungenembolie
- Mehretagen-Phlebothrombose
- Akutem Verschluss peripherer Arterien
- Ischämischem Schlaganfall.

Unerwünschte Wirkungen

- **Blutung**: Die gefährlichste Komplikation ist die intrakranielle Blutung
- Bei Streptokinase: allergisch-anaphylaktische Reaktion durch Bildung von Antikörpern.

Kontraindikationen

Absolute Kontraindikationen:

- Schlaganfall in den letzten 6 Monaten. Bei Z.n. hämorrhagischer Schlaganfall immer kontraindiziert
- Trauma, Operation, Kopfverletzung in den letzten 3 Wochen
- Neoplasma oder neurologische ZNS-Erkrankung
- Magen-Darm-Blutung innerhalb des letzten Monats
- Bekannte Blutungsdiathese
- Disseziierendes Aortenaneurysma.

Relative Kontraindikationen:
- TIA in den letzen 6 Monaten
- Orale Antikoagulation
- Schwangerschaft
- Nicht komprimierbare Gefäßpunktionen
- Therapierefraktäre Hypertonie
- Aktives Ulkusleiden, floride Endokarditis, fortgeschrittene Lebererkrankung
- Traumatische Reanimationsmaßnahmen.

Antidot
Die Antifibrinolytika **Aprotinin** und **Tranexamsäure** hemmen die plasminvermittelte Fibrinolyse. Sie können bei überschießender Fibrinolyse, z. B. durch Überdosierung von Fibrinolytika oder bei Karzinomen, die Gefahr schwerer Blutungen vermindern.
- Aprotinin ist sofort wirksam, da es nicht nur die Plasminbildung aus Plasminogen, sondern auch die Plasminwirkung aufhebt
- Der Effekt der Tranexamsäure setzt erst nach ca. 2 h ein, da es nur die Bildung von Plasmin aus Plasminogen hemmt.

Unerwünschte Wirkungen. Allergische Reaktionen, Bildung von Mikrothromben.

CHECK-UP
- ☐ Nennen Sie Kontraindikationen von Fibrinolytika.
- ☐ Womit können Blutungen im Rahmen einer überschießenden Fibrinolyse behandelt werden?

Antithrombotische und thrombolytische Therapie

Prophylaxe und Therapie venöser Thromboembolien

Eine medikamentöse Thromboseprophylaxe erfolgt bei einem erhöhten Thromboserisiko, z. B. Immobilisation, orthopädische Operation oder schwere internistische Erkrankung.

Wirkstoffe
- **1. Wahl: Niedermolekulare Heparine**
- Fondaparinux
- Unfraktioniertes Heparin, z. B. wenn NMH kontraindiziert ist bei schwerer Niereninsuffizienz
- Dabigatran, Rivaroxaban: nur zugelassen zur Thromboseprophylaxe bei orthopädischen Operationen.

Keine Thrombozytenfunktionshemmer wie ASS zur Thromboseprophylaxe verwenden. Sie sind dafür ungeeignet.

Anwendung
- NMH, Fondaparinux und UFH werden zur Thromboseprophylaxe subkutan angewandt, Dabigatran und Rivaroxaban werden oral eingenommen
- Bei chirurgischen Patienten wird bereits präoperativ mit der Thromboseprophylaxe begonnen
- Da zur Thromboseprophylaxe eine niedrige Dosis verwendet wird, sind Blutungskomplikationen selten. Ein Gerinnungsmonitoring ist daher nicht notwendig
- Wegen der guten Effektivität und geringen Nebenwirkungen werden NMH bevorzugt.

Da unter UFH eine HIT-2 auftreten kann, sind wiederholte Kontrollen der Thrombozytenzahl notwendig.

Therapie
Venöse Thromboembolien, z. B. tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolien, werden mit einer therapeutischen Antikoagulation behandelt.
- In der **Akutphase** werden wegen des schnellen Wirkungseintritts folgende Substanzen zur Antikoagulation verwendet:

  - **Niedermolekulare Heparine**: s.c., keine Therapiekontrolle notwendig
  - **Fondaparinux**: s.c., keine Therapiekontrolle notwendig
  - **Unfraktioniertes Heparin**: i.v., PTT-Kontrolle
- Bei **instabilen Patienten** mit einer Lungenembolie erfolgt zusätzlich zu einer Antikoagulation mit UFH eine **systemische Thrombolyse** bevorzugt mit Alteplase, aber auch Streptokinase und Urokinase sind dafür zugelassen
- Zur **oralen Langzeittherapie** als Sekundärprophylaxe wird ein **Vitamin-K-Antagonist** eingesetzt. Die Therapie beginnt dabei überlappend mit einer der o. g. Substanzen der Akuttherapie, bis der INR-Wert an zwei aufeinanderfolgenden Tagen im therapeutischen Bereich von 2,0–3,0 liegt. Die Dauer der Antikoagulation richtet sich nach der Ursache der Thromboembolie. Sie beträgt mindestens 3 Monate bei einem provozierten Ereignis, z. B. nach Immobilisation. Bei idiopathischer Genese wird länger behandelt.

Antikoagulation bei Vorhofflimmern

Akuttherapie

In der Akuttherapie (→ Kap. 6) bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern oder -flattern wird zum Vermeiden einer Thromboembolie eine therapeutische Antikoagulation durchgeführt. Wegen der schnelleren Wirkung werden Heparine verwendet: **niedermolekulares s.c. oder unfraktioniertes Heparin i.v.**

Sekundärprophylaxe

Bei Vorhofflimmern mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko, z. B. bei Patienten mit Z.n. Schlaganfall, erfolgt eine langfristige Schlaganfallprophylaxe mit einem **Vitamin-K-Antagonisten**. Bei jungen Patienten mit Vorhofflimmern ohne erhöhtem Risiko für einen Schlaganfall muss keine Antikoagulation erfolgen oder kann ASS verwendet werden.

KHK

Stabile Angina pectoris

- Thrombozytenfunktionshemmer: **1. Wahl ASS, alternativ Clopidogrel** (→ Kap. 8)
- Übrige Therapiemaßnahmen → Kapitel 8.

Akutes Koronarsyndrom

- Thrombozytenfunktionshemmer: **ASS + Clopidogrel**
- Gegebenenfalls zusätzlich **Inhibitor von GPIIb/IIIa-Rezeptor** bei Hochrisikopatienten (→ Kap. 8)
- **Antikoagulation**: UFH, Enoxaparin, Bivalirudin oder Fondaparinux
- **Fibrinolyse** beim STEMI (ST elevation myocardial infarction) falls keine Möglichkeit zur Katheterintervention innerhalb von 90 min besteht: Bevorzugt wird ein fibrinspezifisches Fibrinolytikum verwendet wie Alteplase, Reteplase oder Tenecteplase. Die Kontraindikationen müssen beachtet werden (→ Fibrinolytika).

Sekundärprophylaxe

- **ASS lebenslang**, alternativ Clopidogrel
- Beim akuten Koronarsyndrom: Kombination aus ASS und Clopidogrel für 12 Monate, dann ASS allein weiter.

Ischämischer Schlaganfall

Akuttherapie

- Systemische **Fibrinolyse** i.v. mit Alteplase innerhalb von 3 h. Bei selektierten Patienten wird die Fibrinolyse auch noch zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt oder auch intraarteriell
- Frühzeitig **ASS**, jedoch erst 24 h nach durchgeführter Fibrinolyse.

Sekundärprophylaxe

- Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern: **ASS, ASS + Dipyridamol** oder **Clopidogrel** (→ Kap. 8)
- Bei Vorhofflimmern: therapeutische Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten.

Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Akuttherapie

- UFH i.v.
- Gegebenenfalls Thrombolyse, z. T. lokal möglich, in Kombination mit interventionellen Maßnahmen.

Sekundärprophylaxe

Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern: ASS oder Clopidogrel.

Heparininduzierte Thrombozytopenie Typ 2 (HIT-2)

Bei der HIT-2 kommt es typischerweise zwischen dem 5. und 14. Therapietag zu einem Abfall der Thrombozytenzahl aufgrund einer immunologischen Reaktion auf Heparin. Dabei treten Antikörper gegen den Komplex aus Plättchenfaktor 4 und Heparin auf. Es kommt zur Freisetzung koagulationsfördernder Substanzen. Es besteht also ein erhöhtes Risiko für Thrombosen trotz Thrombozytopenie! Deshalb ist eine therapeutische Antikoagulation bei einer manifesten HIT-2 notwendig, jedoch dürfen keine Heparine angewandt werden: **kein UFH und kein NMH**.

Akuttherapie

Alternative Antikoagulanzien sind:

- **Lepirudin** (direkter Thrombininhibitor): i.v., PTT-gesteuerte Therapie
- **Argatroban** (direkter Thrombininhibitor): i.v., PTT-gesteuerte Therapie
- **Danaparoid** (antithrombinabhängiger Faktor-X_a-Inhibitor): i.v., Therapiekontrolle durch Anti-Faktor-X_a-Aktivität.

Thromboseprophylaxe

Ist bei Patienten mit einer bekannten HIT-2 eine Thromboseprophylaxe notwendig, so können folgende alternative Substanzen eingesetzt werden:

- Danaparoid s.c.
- Fondaparinux s.c. Nicht explizit dafür zugelassen.

CHECK-UP

- ☐ Sie messen bei einem Patienten mit Vorhofflimmern und Z.n. Apoplex einen INR-Wert von 4,5. Was bedeutet das?
- ☐ Wann und womit ist eine medikamentöse Thromboseprophylaxe bei stationären Patienten notwendig?
- ☐ Erklären Sie die Behandlung einer Lungenembolie.

5 Antihypertensiva

Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Wirkstoffe

ACE-Hemmer.
- z. B. Captopril, Enalapril, Ramipril
- ACE-Hemmer enden typischerweise auf **-pril**.

AT_1-Rezeptorantagonist (Syn.: Angiotensin-II-Rezeptorantagonist).
- z. B. Candesartan, Losartan, Valsartan
- AT_1-Rezeptorantagonisten enden typischerweise auf **-sartan**.

Renin-Inhibitor. Neu: Aliskiren.

Wirkmechanismus

Die Substanzen greifen auf unterschiedlichen Ebenen in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ein und hemmen letztendlich die Wirkungen von Angiotensin II (→ Abb. 5.1):
- **ACE-Hemmer** hemmen das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE). Es wird weniger Angiotensin II gebildet. Außerdem wird der Abbau von Bradykinin vermindert
- **AT_1-Rezeptorantagonisten** heben die Wirkungen von Angiotensin II am AT_1-Rezeptor auf. Dieser Rezeptor vermittelt die meisten Angiotensin-II-Wirkungen, insbesondere jene für die Blutdruckregulation
- Der Renin-Inhibitor hemmt – wie der Name sagt – Renin. Es wird weniger Angiotensin I und folglich auch weniger Angiotensin II gebildet.

Wirkungen

Die Substanzen heben die Wirkungen von Angiotensin II auf. Folge:
- **Vasodilatation: RR ↓**
- **Aldosteron ↓**: keine Natrium- und Wasserretention, Kaliumretention ↑
- Sympathikotonus ↓
- Hemmung des Remodeling am Herzen
- Nierendurchblutung ↑ durch Dilatation der efferenten Arteriolen
- Bei ACE-Hemmern und AT_1-Rezeptorantagonisten: kompensatorisch Reninaktivität ↑
- Nur bei Renin-Inhibitor: Reninaktivität ↓
- Nur bei ACE-Hemmern: Bradykinin ↑ → Vasodilatation.

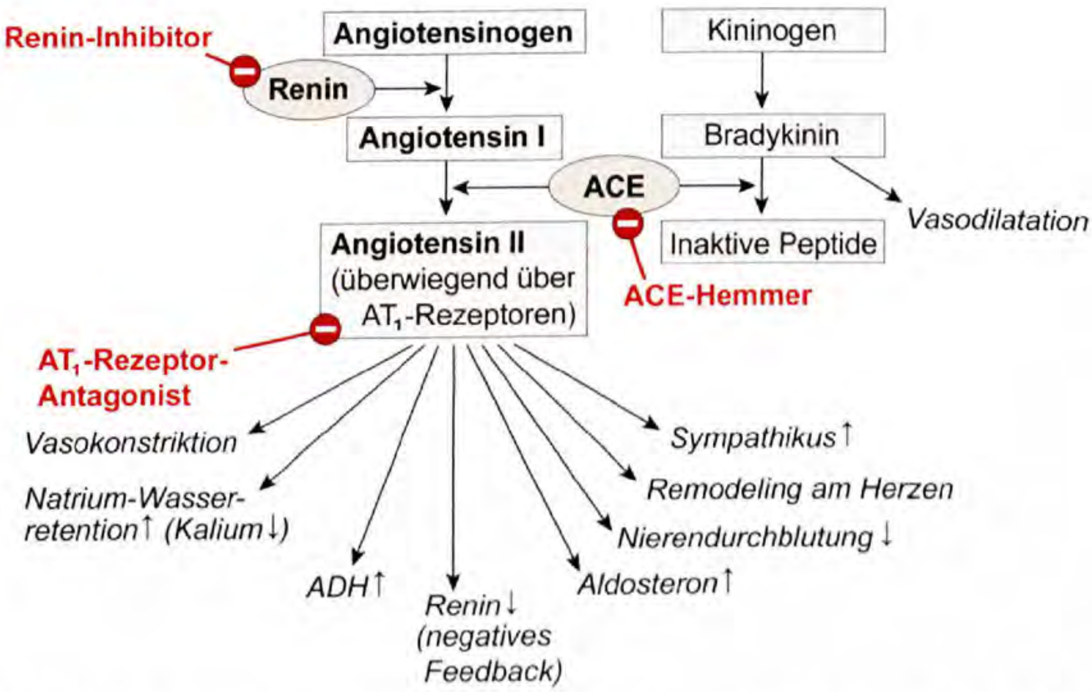


Abb. 5.1 Wirkmechanismus von Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Angegeben ist die Bildung von Angiotensin II und Bradykinin sowie die jeweiligen Wirkungen. Alle drei Wirkstoffklassen heben die angegebenen Wirkungen von Angiotensin II auf. ACE-Hemmer fördern außerdem die Wirkung von Bradykinin [V 485]

Indikationen

- Arterielle Hypertonie
- Herzinsuffizienz
- KHK
- Diabetische und nichtdiabetische Nierenerkrankungen mit Proteinurie aufgrund des nephroprotektiven Effekts.

ACE-Hemmer senken die Mortalität bei KHK und Herzinsuffizienz und sind nephroprotektiv. AT_1-Rezeptorantagonisten sind in ihrer antihypertensiven Wirksamkeit mit ACE-Hemmern vergleichbar. Sie sind deshalb eine Alternative bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit, z. B. bei Reizhusten. Der Renin-Inhibitor hat bisher nur die arterielle Hypertonie als Indikation.

Pharmakokinetik

- **ACE-Hemmer** sind Prodrugs und werden **durch Esterspaltung aktiviert.**
  Ausnahme: Captopril und Lisinopril sind direkt wirksam
- AT_1-Rezeptorantagonisten und der Renin-Inhibitor sind direkt wirksam
- Alle haben eine lange Wirkdauer. **Ausnahme**: Captopril ist kurz wirksam.

Unerwünschte Wirkungen

- **Hyperkaliämie**
- Verschlechterung der Nierenfunktion. Meist nur vorübergehender Kreatinin-Anstieg
- Angioödem (angioneurotisches Ödem): gefährlich durch Glottisödem. Am häufigsten bei ACE-Hemmern
- **Reizhusten:** tritt nur bei ACE-Hemmern auf, wahrscheinlich durch Anstieg von Bradykinin.

Keine Kombination von ACE-Hemmern, AT_1-Rezeptorantagonisten oder Renin-Inhibitor mit den kaliumsparenden Diuretika Amilorid oder Triamteren bei der Blutdrucktherapie. Es besteht die Gefahr einer Hyperkaliämie.

Kontraindikationen

- **Beidseitige Nierenarterienstenose**
- **Schwangerschaft.** Für ACE-Hemmer wurde gezeigt, dass sie Fehlbildungen in der Frühschwangerschaft und Oligohydramnion mit Anurie beim Kind in der Spätschwangerschaft sowie neonatale Hypotonie auslösen können.

CHECK-UP

- [ ] Welche Wirkungen erzielen ACE-Hemmer auf den Elektrolyt- und Hormonspiegel des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems?
- [ ] Nennen Sie Nebenwirkungen und Kontraindikationen von ACE-Hemmern.
- [ ] Mit welchen Diuretika sollen ACE-Hemmer nicht kombiniert werden?
- [ ] Wann würden Sie einen Patienten von einem ACE-Hemmer auf einen AT_1-Rezeptorantagonisten umstellen?

Kalziumantagonisten

Wirkstoffe

Dihydropyridine.

- z. B. Nifedipin, Nitrendipin, Felodipin, Amlodipin
- Dihydropyridine enden typischerweise auf **-dipin**

Nicht-Dihydropyridine.

- Verapamil, Gallopamil
- Diltiazem.

Wirkmechanismus

Kalziumantagonisten **hemmen den Kalziumeinstrom in die Zelle über L-Typ-Kalziumkanäle**, die in den Gefäßen und im Myokard vorkommen. Folge:

- In den Gefäßen: arterielle Vasodilatation, auch in Koronargefäßen
- Im Myokard: negativ chronotrop, inotrop, dromotrop.

Die Wirkstoffe unterscheiden sich in der Selektivität für diese Rezeptoren:

- **Dihydropyridine** sind peripher wirksame Kalziumantagonisten. Sie wirken also nur in den Gefäßen → Blutdrucksenkung. Durch die Senkung des peripheren Widerstands fällt der Blutdruck, es kommt aber reflektorisch zur Aktivierung des Sympathikus und zum Anstieg der Herzfrequenz i.S. einer **Reflextachykardie**
- **Nicht-Dihydropyridine** sind in Gefäßen und im Myokard wirksam → Blutdrucksenkung + Abnahme der Herzfrequenz + Verzögerung der AV-Überleitung. Es tritt **keine Reflextachykardie** auf.

Indikationen

- Arterielle Hypertonie
- Hypertensiver Notfall: Nifedipin
- Vasospastische Erkrankungen wie Prinzmetal-Angina und Raynaud-Syndrom
- Chronisch stabile Angina pectoris, z. B. als Alternative zu β-Blockern, wenn diese kontraindiziert sind wie bei Asthma bronchiale
- Supraventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern. Nur Nicht-Dihydropyridine wie Verapamil besitzen diese Indikation!

Das kurz wirksame Nifedipin erhöht die Mortalität bei KHK vermutlich durch die Reflextachykardie mit konsekutiv erhöhtem O_2-Verbrauch. Deshalb darf es nicht beim akuten Koronarsyndrom angewandt werden. Nifedipin wird hauptsächlich zur raschen RR-Senkung bei der hypertensiven Krise angewandt. Lang wirksame Dihydropyridine sind für Dauertherapie der Hypertonie indiziert. Sie haben geringere Auswirkungen auf die Herzfrequenz. Aber auch hier zurückhaltende Anwendung bei einer KHK.

Pharmakokinetik

- Dihydropyridine unterscheiden sich in der Wirkdauer:
  - Nifedipin wirkt schnell und kurz: deshalb Anwendung bei hypertensivem Notfall, auch sublingual möglich
  - Nitrendipin, Felodipin, Amlodipin wirken lang
- Verapamil wird – wie alle anderen Substanzen – gut resorbiert, hat aber einen hohen First-pass-Effekt und daher eine niedrige orale Bioverfügbarkeit.

Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen

Eine Kombination von Dihydropyridinen mit β-Blockern, z. B. bei der Blutdrucktherapie, ist sinnvoll. **Keine Kombination von Verapamil oder Diltiazem mit β-Blockern**, da diese Substanzen alle die Herzfrequenz senken.

Tab. 5.1 Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen von Kalziumantagonisten

	Dihydropyridine	Nicht-Dihydropyridine
Unerwünschte Wirkungen	• Reflextachykardie. Gefahr von Angina-pectoris-Anfall wegen gesteigertem O_2-Verbrauch • Knöchelödeme • Orthostatische Hypotonie • Kopfschmerzen, Flush	• AV-Block • Bradykardie • Herzinsuffizienz
Kontraindikation	• Akutes Koronarsyndrom • Tachykardie	• Therapie mit β-Blockern • **AV-Block**, Bradykardie, **Herzinsuffizienz** • **WPW-Syndrom mit Vorhofflimmern.** Gefahr, eine Kammertachykardie auszulösen

CHECK-UP

- ☐ Worin unterscheiden sich die verschiedenen Kalziumantagonisten hinsichtlich der Wirkung?
- ☐ Nennen Sie 4 Kontraindikationen für die Anwendung von Verapamil!
- ☐ Nennen Sie jeweils 1 typische Indikation für Nifedipin, Amlodipin und Verapamil!

Weitere Antihypertensiva

β-Blocker

Es werden in diesem Kapitel nur blutdruckspezifische Aspekte der β-Blocker besprochen. Weiteres → Kapitel 2.

Wirkstoffe

Einige Vertreter, die zur Blutdrucktherapie eingesetzt werden, sind: Metoprolol, Bisoprolol, Nebivolol, Carvedilol, Atenolol.

Wirkmechanismus

- Wie β-Blocker den Blutdruck senken, ist nicht ganz klar, aber die Abnahme des HZV und die **Hemmung der Reninfreisetzung** scheinen daran beteiligt zu sein
- Die eigentliche Blockade der β-Adrenozeptoren führt eher zur Vasokonstriktion, sodass zunächst der periphere Widerstand zunimmt. Deshalb keine Anwendung von β-Blockern bei der pAVK. Erst später kommt es zur Abnahme des peripheren Widerstands und des Blutdrucks
- Einige β-Blocker bieten zusätzliche vasodilatatorische Effekte: Carvedilol durch zusätzliche Blockade von α-Adrenozeptoren und Nebivolol über eine gesteigerte NO-Synthese.

Indikation

Arterielle Hypertonie, insbesondere günstig bei Patienten mit einem erhöhten Sympathikotonus, Postinfarktpatienten und Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz. Weitere Indikationen → Kapitel 2.

Bevorzugt werden β_1-selektive Antagonisten eingesetzt wie Metoprolol, Nebivolol, Bisoprolol, da sie weniger Nebenwirkungen haben.

Diuretika

Es werden in diesem Kapitel nur blutdruckspezifische Aspekte der Diuretika besprochen. Ausführlich sind die Substanzen im → Kapitel 7 beschrieben.

Wirkstoffklassen

Diuretika zur Therapie der arteriellen Hypertonie:

- Thiaziddiuretika
- Schleifendiuretika.

Wirkmechanismus

Die Blutdrucksenkung erfolgt zunächst durch eine Abnahme des Plasmavolumens durch den diuretischen Effekt. Im weiteren Verlauf nimmt der periphere Gefäßwiderstand ab.

Indikation

Arterielle Hypertonie:

- Thiaziddiuretika werden zur Langzeittherapie angewandt
- Schleifendiuretika dienen der Akuttherapie, z. B. Lungenödem bei hypertensiver Entgleisung, und bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz, wenn Thiaziddiuretika nicht mehr wirksam sind.

Vasodilatatoren

Wirkstoffe

- Hydralazin, Dihydralazin
- Kaliumkanalöffner: Minoxidil, Diazoxid
- Nitroprussid-Natrium.

Wirkmechanismus

Die Substanzen bewirken über unterschiedliche Mechanismen eine Vasodilatation. Folge: peripherer Widerstand ↓, RR ↓. Reflektorisch wird aber der Sympathikus und das RAAS stimuliert → Herzfrequenz ↑, HZV ↑, Natrium- und Wasserretention.

Wegen der Reflextachykardie und der Natrium- und Wasserretention werden Vasodilatatoren gern mit einem β-Blocker und Diuretikum kombiniert.

- Hydralazin, Dihydralazin: genauer Wirkmechanismus nicht bekannt
- **Minoxidil, Diazoxid: Kaliumkanalöffner.** Erhöhung der Öffnungswahrscheinlichkeit des ATP-abhängigen K^+-Kanals. K^+ strömt aus der Zelle → Hyperpolarisation → verminderter Ca^{2+}-Einstrom → Relaxation der glatten Gefäßmuskelzellen der Arteriolen
- **Nitroprussid-Natrium: nichtenzymatische Abgabe von NO.** NO bewirkt eine Vasodilatation von Arteriolen und Venolen → peripherer Widerstand ↓, Vor- und Nachlast des Herzens ↓.

Indikationen

Die Substanzen sind Antihypertensiva der 2. Wahl und werden nur bei Versagen anderer Medikamente eingesetzt.

- Hydralazin, Dihydralazin: arterielle Hypertonie (p.o.), hypertensive Entgleisungen (i.v.)
- Minoxidil: zur Kombinationstherapie bei therapierefraktärer arterieller Hypertonie
- Diazoxid: Hypoglykämien, z. B. bei Insulinomen. Diazoxid hemmt auch den Kaliumkanal in den β-Zellen des Pankreas: die Insulinfreisetzung wird gehemmt
- Nitroprussid-Natrium: ist die stärkste antihypertensive Substanz. Anwendung (i.v.) bei hypertensiven Notfällen und zur kontrollierten Hypotension bei bestimmten Operationen. Man kann einen gewünschten Blutdruckwert sehr gut einstellen.

Dihydralazin darf zur Blutdrucksenkung in der Schwangerschaft angewandt werden und stellt dann in der i.v.-Gabe bei hypertensiven Entgleisungen sogar das Mittel der Wahl dar, dann aber ohne Diuretikum-Gabe.

Pharmakokinetik

- Hydralazin und Dihydralazin besitzen einen starken First-pass-Effekt. Die Metabolisierungsrate durch Acetylierung ist genetisch bedingt. Schnellacetylierer haben eine geringe, Langsamacetylierer eine höhere orale Bioverfügbarkeit
- Nitroprussid-Natrium ist sehr instabil: Anwendung nur i.v. möglich, HWZ 3 min.

Unerwünschte Wirkungen

- Reflextachykardie mit Gefahr von Angina-pectoris-Anfällen
- Natrium- und Wasserretention mit Gefahr von Ödemen
- Weitere substanzspezifische Nebenwirkungen:
  - Hydralazin, Dihydralazin: Flush, medikamentöser Lupus erythematodes
  - Minoxidil: Hypertrichose
  - Nitroprussid-Natrium: Cyanidvergiftung.

Aus Nitroprussid-Natrium werden Cyanid-Ionen freigesetzt. Es droht bei längerer Anwendung eine Cyanidvergiftung (→ Kap. 19).

Cyanid wird in der Leber in weniger toxisches Rhodanid (Thiocyanat) umgewandelt. Dafür wird Schwefel benötigt, das in seiner Verfügbarkeit limitiert ist. Deshalb wird gleichzeitig mit Nitroprussid-Natrium auch Natriumthiosulfat infundiert, um Schwefel zur Verfügung zu stellen.

α-Blocker und Antisympathotonika

Diese Substanzen sind ausführlich in → Kapitel 2 beschrieben.

Wirkstoffe

- α-Blocker: Doxazosin, Prazosin, Phenoxybenzamin
- α-Blocker mit zusätzlichen Wirkmechanismen:
  - Carvedilol: zusätzlich β-Blocker
  - Urapidil: zusätzlich 5-HT_{1A}-Agonist
- Antisympathotonika: Clonidin, Moxonidin, α-Methyldopa.

Anwendung

Diese Antihypertensiva sind Mittel 2. Wahl oder besitzen spezielle Indikationen.

- Die α-Blocker Doxazosin und Prazosin senken den Blasenauslasswiderstand und sind günstig bei Hypertonikern mit benigner Prostatahyperplasie. Allerdings trat unter Doxazosin häufiger eine Herzinsuffizienz auf
- Phenoxybenzamin wird präoperativ in der Behandlung des Phäochromozytoms eingesetzt
- Carvedilol findet die gleiche Anwendungen wie andere β-Blocker – Hypertonie, Herzinsuffizienz, KHK –, hat aber zusätzlich vasodilatatorische Wirkungen über die α-Blockade, was bei peripheren Durchblutungsstörungen günstiger ist
- Urapidil und Clonidin werden i.v. zur Akuttherapie der hypertensiven Entgleisung angewandt
- Moxonidin wird in der Kombinationstherapie zur langfristigen Blutdruckbehandlung eingesetzt
- α-Methyldopa findet Anwendung in der Schwangerschaft.

- Antihypertensiva, die als unerwünschte Wirkung eine Natrium- und Wasserretention bewirken, sind:
  - α-Blocker: Phenoxybenzamin, Doxyzosin, Prazosin
  - Vasodilatatoren: Hydralazin, Dihydralazin, Minoxidil, Diazoxid, Nitroprussid-Natrium
  - Antisympathotonika: Clonidin, α-Methyldopa, Guanethidin, Reserpin
- Antihypertensiva mit Reflextachykardie: Vasodilatatoren, Nitrate, periphere Kalziumantagonisten, α-Blocker. **Nicht** bei Antisympathotonika.

CHECK-UP

- ☐ Wodurch wird die Gabe von Nitroprussid-Natrium limitiert und wie können Sie dem entgegenwirken?
- ☐ Warum soll Dihydralazin nicht zur Monotherapie bei der arteriellen Hypertonie angewandt werden?
- ☐ Welche Blutdruckmedikamente bewirken eine Reflextachykardie?

Pharmakotherapie der arteriellen Hypertonie

Therapieziel

Die arterielle Hypertonie ist mit einem systolischen Blutdruck ≥ 140 mmHg und/oder diastolischen Blutdruck ≥ 90 mmHg definiert. Unter einer antihypertensiven Therapie soll dementsprechend ein Blutdruckwert von < 140/90 mmHg erreicht werden. Besondere Zielwerte gelten bei:

- Diabetikern und hohem kardiovaskulären Risiko: < 130/80 mmHg
- Niereninsuffizienz mit Proteinurie über 1 g/d: < 125/75 mmHg.

Monotherapie

Folgende fünf Hauptklassen von Antihypertensiva sind zur Monotherapie geeignet:

- ACE-Hemmer
- AT_1-Rezeptorantagonisten
- Kalziumantagonisten
- β-Blocker
- Diuretika.

Diese Substanzen sind gleichwertig bei der Blutdrucktherapie. Bei der Auswahl einer bestimmten Substanz sollten differenzialtherapeutische Aspekte berücksichtigt werden (→ Tab. 5.2). Andere Antihypertensiva, z. B. Antisympathotonika und Vasodilatatoren, sollten nicht zur Monotherapie eingesetzt werden. Ausnahmen sind α-Blocker bei benigner Prostatahyperplasie sowie Antihypertensiva in der Schwangerschaft (→ Hypertonie in der Schwangerschaft). Der Renin-Inhibitor Aliskiren wirkt in der Monotherapie gut blutdrucksenkend, allerdings ist die Studienlage noch nicht umfassend, sodass hier noch keine Empfehlung besteht.

Kombinationstherapie

Die meisten Patienten benötigen eine Zweier- oder Dreierkombination, um den Zielblutdruck zu erreichen. Sinnvolle Kombinationen sind in der → Abbildung 5.2 dargestellt.

Die Kombination von ACE-Hemmern mit AT_1-Rezeptorantagonisten bringt gegenüber der Monotherapie beider Substanzen keinen Vorteil, hat aber mehr Nebenwirkungen (Verschlechterung der Nierenfunktion).

Hypertensiver Notfall

Bei einem hypertensiven Notfall treten Organschäden wie Lungenödem oder intrakranielle Blutungen infolge einer starken Blutdruckerhöhung auf. Eine schnelle Blutdrucksenkung kann mit folgenden Substanzen erreicht werden:

- Sublingual: Nitroglycerin, Nifedipin
- I.v.: Nitroglycerin, Urapidil, Clonidin, Dihydralazin
- Bei Herz- oder Niereninsuffizienz: zusätzlich Furosemid i.v.

Tab. 5.2 Differenzialtherapeutische Überlegungen beim Einsatz von Antihypertensiva (aus den Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie, 2008)

Antihypertensivum	Vorteil, anwenden bei	Nachteil, nicht anwenden bei
ACE-Hemmer, AT_1-Rezeptorantagonisten	• Herzinsuffizienz • Zustand nach Herzinfarkt • diabetische Nephropathie Zusätzlich für AT_1-Rezeptorantagonisten: Unverträglichkeit von ACE-Hemmern	• Schwangerschaft • Hyperkaliämie • Beidseitige Nierenarterienstenosen
Kalziumantagonisten	Stabile Angina pectoris	• Instabile Angina pectoris • Akuter Herzinfarkt • Nicht-Dihydropyridine: AV-Block, Bradykardie • Dihydropyridine: Ödeme
β-Blocker	• Koronare Herzkrankheit • Herzinsuffizienz • Herzrhythmusstörungen	• Asthma bronchiale • AV-Block II oder III° • Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom
Thiaziddiuretika	Herzinsuffizienz	• Hypokaliämie • Hyperurikämie • Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom

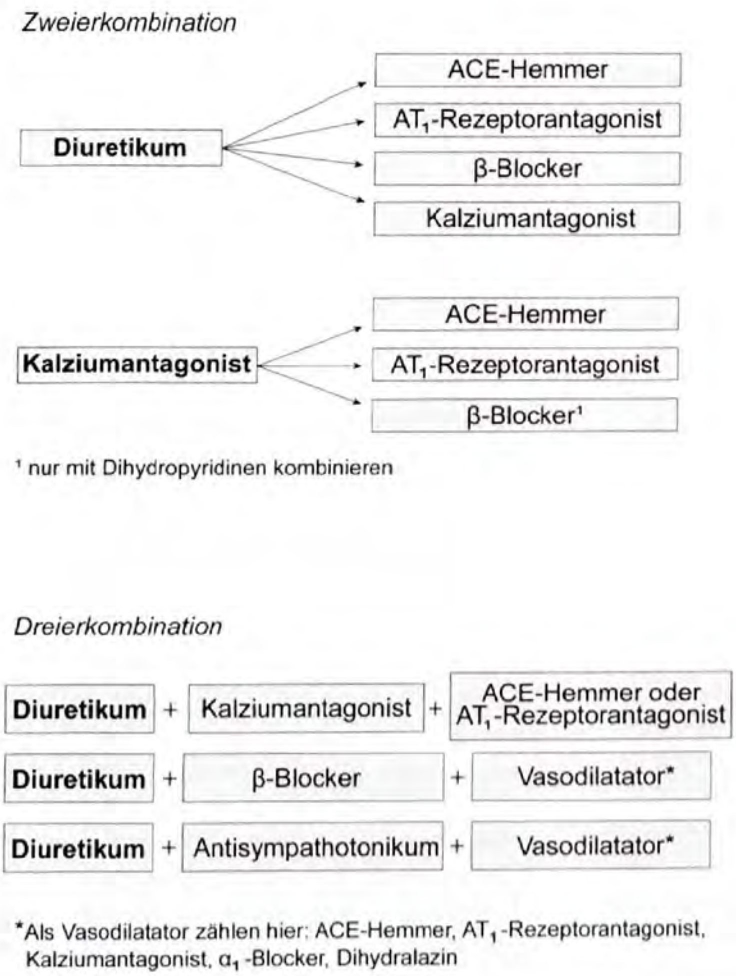


Abb. 5.2 Empfohlene Kombinationen zur Therapie der arteriellen Hypertonie [V 485]

- Bei unzureichender Wirkung: Nitroprussid-Natrium i.v.
- Bei Phäochromozytom: immer zuerst einen α-Blocker geben, z. B. Phenoxybenzamin, erst dann einen β-Blocker zur Behandlung der Tachykardie.

β-Blocker sind zur Monotherapie einer arteriellen Hypertonie beim Phäochromozytom kontraindiziert, da über die nichtblockierten α-Rezeptoren schwere hypertensive Krisen ausgelöst werden können.

Hypertonie in der Schwangerschaft

Zur Dauertherapie eignen sich:
- α-Methyldopa oder β-Blocker, insbesondere Metoprolol
- 2.Wahl: Dihydralazin, Verapamil.

Zur Therapie des hypertensiven Notfalls eignen sich:
- p.o.: α-Methyldopa oder Nifedipin. Nicht im 1. Trimenon
- i.v.: Urapidil oder Dihydralazin.

Die medikamentöse Therapie der Eklampsie umfasst:
- Diazepam zur Sedierung und ggf. als Antikonvulsivum
- Magnesiumsulfat zur Reduktion der zerebralen Erregbarkeit
- Dihydralazin i.v. zur Blutdrucksenkung. Alternativ Urapidil oder Nifedipin.

Kontraindiziert in der Schwangerschaft sind:
- ACE-Hemmer, AT_1-Rezeptorantagonist, Renin-Inhibitor
- Diuretika
- Clonidin, Reserpin
- α-Blocker. **Ausnahme**: **Urapidil** bei hypertensivem Notfall.

Hypertonie und Komorbiditäten

Unter β-Blockern, Diuretika und insbesondere bei ihrer Kombination tritt bei Hypertonikern häufiger ein Diabetes mellitus auf als bei Patienten, die mit anderen Antihypertensiva behandelt werden. Deshalb sollten sie nicht bei Hypertonikern mit hohem Diabetesrisiko oder metabolischem Syndrom angewandt werden.

Tab. 5.3 Medikamentöse Differenzialtherapie der arteriellen Hypertonie bei bestimmten Begleiterkrankungen

Komorbidität	Differenzialtherapeutische Bemerkungen zu den Antihypertensiva
Nierenerkrankungen	Günstig: **ACE-Hemmer, AT_1-Rezeptorantagonisten.** Verzögern eine Verschlechterung der Nierenfunktion und vermindern oder verhindern die Entwicklung einer Proteinurie oder Mikroalbuminurie
Diabetes mellitus	Günstig: **ACE-Hemmer, AT_1-Rezeptorantagonisten.** Gute Nephroprotektion bei Diabetikern. Bei anderen Antihypertensiva ist Folgendes zu beachten: • Diuretika vermindern die Glukosetoleranz • β-Blocker können eine durch Insulin ausgelöste Hypoglykämie verstärken und Symptome der Hypoglykämie wie Tachykardie und Tremor unterdrücken
Herzinsuffizienz	• Prognostisch günstig: **β-Blocker + ACE-Hemmer oder AT_1-Rezeptorantagonist** • **+ Diuretikum** zur symptomatischen Therapie • Kontraindiziert: Kalziumantagonisten, α-Blocker, Moxonidin • Gefäßselektive Kalziumantagonisten (Dihydropyridine) dürfen nur angewandt werden, wenn der Blutdruck trotz o. g. Antihypertensiva noch nicht ausreichend eingestellt ist
KHK	• Prognostisch günstig: **β-Blocker, ACE-Hemmer oder AT_1-Rezeptorantagonist** • Kontraindiziert: Dihydropyridine, z. B. Nifedipin, bei instabiler Angina pectoris und nach einem frischen Herzinfarkt
Bradykarde Herzrhythmusstörungen	• Günstig: **ACE-Hemmer, AT_1-Rezeptorantagonisten, Dihydropyridine, α-Blocker** • Kontraindiziert: β-Blocker, Verapamil, Diltiazem, Antisympathotonika

Tab. 5.3 Medikamentöse Differenzialtherapie der arteriellen Hypertonie bei bestimmten Begleiterkrankungen (Forts.)

Komorbidität	Differenzialtherapeutische Bemerkungen zu den Antihypertensiva
Tachykarde Herzrhythmusstörungen	• Günstig: **β-Blocker, Verapamil, Diltiazem, Antisympathotonika** • Kontraindiziert: Dihydropyridine, α-Blocker, Dihydralazin
Benigne Prostatahyperplasie	Günstig: α-**Blocker** Doxazosin und Prazosin. Aber keine Anwendung bei Herzinsuffizienz
Obstruktive Atemwegserkrankung	• Günstig: **ACE-Hemmer, AT_1-Rezeptorantagonisten, Kalziumantagonisten, α-Blocker** • Absolut kontraindiziert bei Asthma bronchiale: β-Blocker. Auch bei COPD nur mit Vorsicht einsetzen
pAVK	• Günstig: **ACE-Hemmer, AT_1-Rezeptorantagonisten, Kalziumantagonisten, α-Blocker** • Relativ kontraindiziert: β-Blocker wegen der Vasokonstriktion. **Ausnahme**: vasodilatatorische β-Blocker (Carvedilol, Nebivolol)

CHECK-UP

- ☐ Nennen Sie die Substanzklassen, die zur Monotherapie der arteriellen Hypertonie gleichwertig geeignet sind.
- ☐ Nennen Sie zu folgenden Situationen eines hypertensiven Patienten das optimale Antihypertensivum:
  - Diabetes mellitus mit Nierenbeteiligung
  - Benigne Prostatahyperplasie
  - Hypertonie auf dem Boden eines Phäochromozytoms.
- ☐ Nennen Sie Antihypertensiva, die in der Schwangerschaft zur Dauertherapie angewandt werden können.
- ☐ Mit welchen Antihypertensiva können Sie schnell den Blutdruck senken z. B. im Rahmen eines hypertensiven Notfalls?

Pharmakotherapie der pulmonalen Hypertonie

Kalziumantagonisten

Die Kalziumantagonisten Nifedipin, Diltiazem und Amlodipin bewirken eine Senkung des Pulmonalarteriendrucks, wobei jedoch relativ hohe Dosierungen notwendig sind und unerwünschte Wirkungen auftreten können.

Nur etwa 10 % der Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie reagieren gut auf Kalziumantagonisten. Diese Patienten identifiziert man vor Therapiebeginn in einem **Vasoreaktivitätstest**. Alle anderen Patienten, bei denen der Test negativ ausfällt, werden mit einer oder mehrerer der nachfolgenden Substanzen behandelt.

Phosphodiesterase-5-Inhibitoren

Die Phosphodiesterase 5 (PDE5) kommt in Lungengefäßen und im Corpus carvernosum des Penis vor. Die Hemmung von PDE5 führt zum Anstieg von cGMP → intrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration ↓ → Relaxation der glatten Muskulatur. Folge:

- In den Pulmonalgefäßen kommt es zur Vasodilatation
- In den Corpora cavernosa kommt es zum vermehrten Bluteinstrom und zur verbesserten Erektion.

Wirkstoffe

Sildenafil, Tadalafil.

Indikationen

- Pulmonale Hypertonie
- Erektile Dysfunktion.

Unerwünschte Wirkungen

- Kopfschmerzen, Flush
- Sehstörungen. Wahrscheinlich durch Wechselwirkungen mit PDE6 in der Retina
- Hypotonie
- Verstopfte Nase.

> Sildenafil verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten. Deshalb keine Kombination von PDE5-Inhibitoren mit Nitraten oder Molsidomin.

Kontraindikationen

Frischer Herzinfarkt oder Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Hypotonie.

> Es gibt verschiedene Phosphodiesterasen. Pharmakologisch werden die PDE3 und 5 genutzt:
> - Die Hemmung von PDE3 im Herzen und in Gefäßen – Wirkstoffe: Milrinon, Enoximon – hat eine positiv inotrope und vasodilatatorische Wirkung (→ Kap. 7). Anwendung bei der akuten Herzinsuffizienz
> - Die Hemmung von PDE3 in Gefäßen und Thrombozyten – Wirkstoff Cilostazol – bewirkt eine Vasodilatation und Hemmung der Thrombozytenaggregation. Anwendung: pAVK
> - Die Hemmung von PDE5 – Wirkstoffe: Sildenafil, Tadalafil – wird zur Therapie der pulmonalen Hypertonie und bei erektiler Dysfunktion angewandt.

Prostazyklinanaloga

Prostazyklinanaloga, z. B. Iloprost, bewirken eine starke Vasodilatation und eine Hemmung der Thrombozytenaggregation. Sie werden inhalativ oder i.v. bei fortgeschrittener Symptomatik angewandt.

Endothelinrezeptorantagonisten

Endothelin-1 ist der stärkste physiologische Vasokonstriktor. Bei der pulmonalarteriellen Hypertonie ist die Endothelin-1-Konzentration erhöht. Durch Hemmung des Rezeptors kommt es zur Vasodilatation. Außerdem treten antiinflammatorische, antifibrotische und antihypertrophe Effekte auf.

Wirkstoffe

Bosentan, Sitaxentan und Ambrisentan.

Unerwünschte Wirkungen

- Kopfschmerzen, Flush
- Erhöhung der Leberenzyme.

CHECK-UP

- ☐ Nennen Sie Wirkstoffe, die zur Therapie der pulmonalen Hypertonie eingesetzt werden und erklären Sie kurz deren Wirkmechanismus.
- ☐ Neben der Anwendung bei der pulmonalen Hypertonie besitzt Sildenafil eine weitere Indikation. Wie wirkt Sildenafil bei der erektilen Dysfunktion?
- ☐ Welche unerwünschten Wirkungen treten bei einer Therapie mit Phosphodiesterase-5-Inhibitoren auf und auf welche Kontraindikationen müssen Sie achten?

6 Herzrhythmusstörungen

Antiarrhythmika

- Wirkstoffklassen
- Klasse I: Natriumkanalblocker
- Klasse II: β-Blocker (→ Kap. 2)
- Klasse III: Kaliumkanalblocker
- Klasse IV: Kalziumantagonisten (Nicht-Dihydropyridine, → Kap. 5)
- Weitere nicht klassifizierte Antiarrhythmika: Digitalisglykoside, Adenosin, Atropin, Orciprenalin. Neu: Ivabradin.

Natriumkanalblocker

Wirkstoffe

- Klasse IA: Chinidin, Disopyramid, Procainamid
- Klasse IB: Lidocain, Phenytoin, Mexiletin
- Klasse IC: Ajmalin, Prajmalin, Propafenon, Flecainid.

Wirkmechanismus

Natriumkanalblocker hemmen die schnellen spannungsabhängigen Na^+-Kanäle. Folge:

- Refraktärzeit ↑
- Aktionspotenzialdauer (AP-Dauer):
  - Klasse IA verlängern die AP-Dauer
  - Klasse IB verkürzen die AP-Dauer
  - Klasse IC haben keinen Einfluss auf die AP-Dauer
- negative Inotropie: IC > IB > IA.

Indikationen

- Klasse IA: supraventrikuläre und ventrikuläre Tachykardie
- Klasse IB: ventrikuläre Tachykardie
  - Lidocain: außerdem Lokalanästhetikum
  - Phenytoin: außerdem Antiepileptikum
- Klasse IC: supraventrikuläre und ventrikuläre Tachykardie
  - Ajmalin (i.v.), Prajmalin (p.o.): insbesondere beim WPW-Syndrom
  - Flecainid: insbesondere zur Rhythmisierung von Vorhofflimmern.

Unerwünschte Wirkungen

- Klasse-I-Antiarrhythmika besitzen ein hohes proarrhythmisches Potenzial, d. h. sie können selbst Herzrhythmusstörungen bis hin zu Kammerflimmern auslösen
- Chinidin verstärkt die Wirkung von Digoxin – nicht Digitoxin – und von Cumarinen.

> Chinidin, Disopyramid und Procainamid besitzen bei niedriger Dosierung eine anticholinerge (atropinähnliche) Wirkung und beschleunigen die AV-Überleitung! Deshalb sollte bei der Anwendung bei Vorhofflimmern eine Vormedikation mit einem Digitalisglykosid oder Verapamil erfolgen.

Kontraindikationen

Frischer Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, verlängerte QT-Zeit.

> Flecainid verschlechtert die Prognose bei Postinfarktpatienten.

β-Blocker

β-Blocker werden im → Kapitel 2 beschrieben. Hier sei nur der Einsatz als Antiarrhythmikum erwähnt. β-Blocker heben die proarrhythmischen Wirkungen von Katecholaminen auf.

Indikationen als Antiarrhythmika

- Sinustachykardie und supraventrikuläre Tachykardie bei erhöhtem Sympathikotonus oder Hyperthyreose
- Zur Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern
- Supraventrikuläre Reentry-Tachykardie
- Ventrikuläre Tachykardie.

> β-Blocker werden zur Prophylaxe von ventrikulären Herzrhythmusstörungen bei Myokardinfarkt und chronischer Herzinsuffizienz eingesetzt. Sie senken die Häufigkeit des plötzlichen Herztods und bessern die Prognose.

Kontraindikationen

- Asthma bronchiale
- Höhergradige AV-Blockierungen
- Dekompensierte Herzinsuffizienz.

Kaliumkanalblocker

Wirkstoffe

Amiodaron, Sotalol. Neu: Dronedaron.

Wirkmechanismus

Kaliumkanalblocker hemmen die K^+-Kanäle.

- Amiodaron und Dronedaron hemmen außerdem Na^+-, Ca^{2+}-Kanäle und β-Rezeptoren und haben damit Eigenschaften von allen 4 Klassen
- Sotalol ist außerdem ein β-Blocker (β_1- und β_2-Rezeptoren).

Indikationen

Supraventrikuläre und ventrikuläre Tachykardien bei Versagen anderer Antiarrhythmika:

- Rhythmisierung und Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern
- Reentry-Tachykardie beim WPW-Syndrom
- Schwere ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, Kammerflimmern bei Versagen der primären Defibrillation (Amiodaron).

Anwendung von Amiodaron

Amiodaron ist als Tablette und zur intravenösen Anwendung verfügbar. Dadurch eignet es sich sowohl zur Langzeittherapie als auch in Notfallsituationen. **Amiodaron ist nicht oder nur gering negativ inotrop. Es kann bei einer KHK oder Herzinsuffizienz gegeben werden.** Allerdings kann Amiodaron schwere unerwünschte Wirkungen verursachen und wird daher erst bei Versagen anderer Antiarrhythmika oder deren Kontraindikationen verwendet. Zu Therapiebeginn erfolgt eine Aufsättigung über 6–10 Tage – QT-Zeit im EKG kontrollieren! – danach Erhaltungsdosis.

Pharmakokinetik.

- Amiodaron hat eine extrem lange Halbwertszeit: 14–100 d
- Orale Bioverfügbarkeit: 50 %
- Medikamenteninteraktion: Amiodaron hemmt verschiedene Cytochrome, z. B. CYP3A4, CYP2C9: **Anstieg der Spiegel von Vitamin-K-Antagonisten, Statinen,** Flecainid und Lidocain.

Unerwünschte Wirkungen

Amiodaron.

- Schilddrüsenfunktionsstörungen: Hyper- und Hypothyreose möglich, da Am**iod**aron einen jodierten Phenolring besitzt
- Reversible Ablagerung auf der Kornea
- Fotodermatose
- Lungenfibrose
- Bradykardie
- QT-Zeitverlängerung: Gefahr für Torsade-de-pointes-Tachykardie.

Sotalol. Proarrhythmisch – QT-Zeitverlängerung: Torsades-de-pointes-Tachykardie – und typische Nebenwirkungen der β-Blocker.

Kontraindikationen

Amiodaron.

- Schilddrüsenerkrankungen
- Sinusbradykardie, AV-Block ≥ II°, QT-Verlängerung
- Jodallergie.

Sotalol.

- Dekompensierte Herzinsuffizienz
- Asthma bronchiale
- Bradykardie, AV-Block ≥ II°, QT-Verlängerung.

Dronedaron ist ein neues Antiarrhythmikum. Im Gegensatz zu Amiodaron ist es nicht jodiert. Dadurch erhofft man sich weniger unerwünschte Wirkungen.

- Indikation: Rhythmisierung von Vorhofflimmern und Frequenzkontrolle
- Kontraindikation: Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III–IV.

Kalziumantagonisten

Kalziumantagonisten werden im → Kapitel 5 näher beschrieben. Als Antiarrhythmika werden nur Nicht-Dihydropyridine, also Verapamil und Diltiazem, eingesetzt. Sie wirken leitungsverzögernd im Sinusknoten und AV-Knoten.

Indikationen als Antiarrhythmika

- Supraventrikuläre Tachykardie
- Zur Frequenzkontrolle bei tachykardem Vorhofflimmern.
  Ausnahme: Kalziumantagonisten dürfen nicht bei Vorhofflimmern beim WPW-Syndrom verwendet werden (→ Therapie von schnellen Herzrhythmusstörungen).

Kalziumantagonisten sind **nicht** zur Therapie ventrikulärer Herzrhythmusstörungen geeignet und dürfen **nicht** bei einer Herzinsuffizienz angewandt werden.

Weitere Antiarrhythmika

Digitalisglykoside

Werden wegen ihrer negativ dromotropen Wirkung zur Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern eingesetzt, insbesondere bei gleichzeitig bestehender Herzinsuffizienz (→ Kap. 7).

Atropin

Hebt als Muskarinrezeptorantagonist die parasympathischen Wirkungen am Sinus- und AV-Knoten auf (→ Kap. 2). Es wirkt positiv chrono- und dromotrop.

Indikationen

- Sinusbradykardie
- Asystolie
- AV-Block.

Orciprenalin

Ist als β-Rezeptoragonist ein Sympathomimetikum (→ Kap. 2) und wirkt positiv ino-, chrono- und dromotrop. Wegen der Gefahr tachykarder ventrikulärer Herzrhythmusstörungen gilt es als Mittel 2. Wahl.

Indikationen

- Sinusbradykardie
- Asystolie
- AV-Block.

Adenosin

Wirkt negativ chronotrop und negativ dromotrop.

- Besitzt eine extrem kurze Halbwertszeit von unter 10 s und führt nach i.v.-Injektion zu einem kurzfristigen AV-Block. Deshalb eignet es sich zur Therapie von supraventrikulären Tachykardien, insbesondere bei **AV-Reentry-Tachykardie**
- Bei Vorhofflimmern ist es wirkungslos
- Bei Vorhofflimmern beim WPW-Syndrom ist es kontraindiziert
- Da es einen Bronchospasmus auslösen kann, darf es nicht bei Asthma bronchiale gegeben werden.

Ivabradin ist ein neues Antiarrhythmikum, das den Kationenkanal, sog. I_f-Kanal, im Sinusknoten hemmt. Dadurch senkt es die Herzfrequenz ohne am AV-Knoten oder im Ventrikel zu wirken.

- Indikation: zur Senkung der Herzfrequenz bei KHK-Patienten, wenn β-Blocker kontraindiziert sind oder nicht ausreichend wirken
- Unerwünschte Wirkungen: reversible Sehstörungen, Bradykardie.

CHECK-UP

- ☐ Nennen Sie die Wirkprinzipien der 4 Antiarrhythmika-Klassen und jeweils 2 Vertreter.
- ☐ Nennen Sie Besonderheiten der Pharmakokinetik von Amiodaron sowie unerwünschte Wirkungen.
- ☐ Was müssen Sie bei der Anwendung von Adenosin zur Durchbrechung einer AV-Reentry-Tachykardie beachten?

Pharmakotherapie von Herzrhythmusstörungen

Therapie von langsamen Herzrhythmusstörungen

Zu den langsamen Herzrhythmusstörungen zählen **Sinusbradykardie** und **AV-Block**. Eine Pharmakotherapie ist nur bei einer akut auftretenden symptomatischen Bradykardie indiziert:

- 1. Wahl: Atropin i.v.
- 2. Wahl: Orciprenalin i.v.
- Langfristig ist ein Schrittmacher Mittel der Wahl.

Therapie von schnellen Herzrhythmusstörungen

Die Anwendung von Antiarrhythmika zur Langzeittherapie ist kritisch zu stellen. Lediglich β-Blocker besitzen einen prognoseverbessernden Effekt. Andere Antiarrhythmika, z. B. Flecainid, erhöhen sogar die Mortalität.

Klasse-I-Antiarrhythmika sollen deshalb nicht bei einer Herzinsuffizienz oder einem frischen Herzinfarkt angewandt werden und auch nicht zur Sekundärprophylaxe bei einer KHK.

Sinustachykardie

Bei einer behandlungsbedürftigen Sinustachykardie erfolgt die Therapie mit einem β-Blocker oder Kalziumantagonisten.
Ivabradin senkt auch die Herzfrequenz, hat aber bisher nur die Zulassung für KHK-Patienten als Alternative oder in Kombination mit einem β-Blocker.

Paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien

Plötzlich einsetzende supraventrikuläre Tachykardien können häufig durch vagale Reize, z. B. Valsalva-Manöver, beendet werden. Medikamentös wird der Reentry-Mechanismus im AV-Knoten akut durchbrochen durch:

- Adenosin
- β-Blocker oder Verapamil. Eignen sich zur Akuttherapie und Prophylaxe.

Beim Präexzitationssyndrom, z. B. WPW-Syndrom, sind für die Akuttherapie Klasse-I-Antiarrhythmika geeignet, insbesondere Ajmalin. Wegen der unerwünschten proarrhythmischen Wirkungen der Antiarrhythmika erfolgt meist keine medikamentöse Dauertherapie, sondern eine Katheterablation der akzessorischen Bahn.

Digitalisglykoside, Kalziumantagonisten und Adenosin dürfen nicht beim WPW-Syndrom mit Vorhofflimmern angewandt werden, da dadurch die Überleitung über die akzessorische Leitungsbahn gefördert wird und eine gefährliche Kammertachykardie auftreten kann.

Vorhofflimmern

Die medikamentöse Therapie von Vorhofflimmern umfasst folgende Maßnahmen:

- Frequenzkontrolle
- Rhythmisierung
- Antikoagulation
- Rezidivprophylaxe.

Die **Frequenzkontrolle** erfolgt mit:

- β-Blocker oder Verapamil
- Bei Herzinsuffizienz: Digitalisglykoside.

Digitalisglykoside senken die Kammerfrequenz meist nur in Ruhe, sodass eine Kombination mit einem β-Blocker oder mit Verapamil zur Frequenzkontrolle unter Belastung notwendig ist.

Zur **Rhythmisierung** von Vorhofflimmern in den Sinusrhythmus eignen sich:

- Klasse-IC-Antiarrhythmika, z. B. Flecainid: indiziert bei ansonsten „Herzgesunden". Keine Anwendung bei Herzinsuffizienz oder KHK!
- Klasse-III-Antiarrhythmika, z. B. Amiodaron: wenn Klasse-IC-Antiarrhythmika nicht wirken oder kontraindiziert sind
- Elektrokardioversion.

Thromboembolieprophylaxe:

- Um die Gefahr von Thromboembolien zu reduzieren, erfolgt vor der Rhythmisierung und mindestens 4 Wochen danach eine Antikoagulation mit Heparinen, am besten niedermolekulares Heparin (→ Kap. 4)
- Ob später eine langfristige orale Antikoagulation notwendig ist, richtet sich nach dem Risiko für das Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses. Bei einem hohen Risiko, z. B. Schlaganfall in der Anamnese, wird lebenslang eine orale Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten empfohlen.

Vorhofflimmern birgt das Risiko von Thrombenbildung im Vorhof und das Auftreten einer arteriellen Thromboembolie. Dieses Risiko tritt insbesondere dann auf, wenn das Vorhofflimmern > 48 h besteht. Eine Rhythmisierung bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern (> 48 h) darf deshalb nur erfolgen, nachdem Thromben mittels einer transösophagealen Echokardiografie ausgeschlossen worden sind oder der Patient ausreichend lange antikoaguliert war.

Rezidivprophylaxe: Bei häufigen Rezidiven kann medikamentös eine Prophylaxe mit einem Klasse-IC-Antiarrhythmikum, z. B. Flecainid, oder einem Klasse-III-Antiarrhythmikum, z. B. Amiodaron, erfolgen.

Ventrikuläre Tachykardie

Zur Akutbehandlung einer ventrikulären Tachykardie, z. B. im Rahmen eines Herzinfarkts oder einer Herzinsuffizienz, eignet sich insbesondere

Amiodaron (i.v.). β-Blocker wirken prophylaktisch.
Klasse-I-Antiarrhythmika sollten bei diesen Erkrankungen **nicht** angewendet werden. Besonderheiten:

- Ventrikuläre Tachykardie nach Digitalisintoxikation: Lidocain oder Phenytoin, Kaliumspiegel im oberen Bereich halten, Antikörper (→ Kap. 7)
- Torsade-de-pointes-Tachykardie: Magnesium i.v.

Kammerflimmern

- Reanimation, Defibrillation
- Antiarrhythmikum der Wahl bei Versagen der Defibrillation ist Amiodaron.

CHECK-UP

- ☐ Mit welchen Antiarrhythmika können Sie langsame Herzrhythmusstörungen behandeln?
- ☐ Warum sollen Antiarrhythmika in der Langzeitanwendung nur nach strenger Indikationsstellung angewandt werden?
- ☐ Nennen Sie die medikamentösen Therapieprinzipien beim Vorhofflimmern.

7 Herzinsuffizienz

Diuretika

Wirkstoffe

- **Schleifendiuretika:** Furosemid, Torasemid, Piretanid, Etacrynsäure
- **Thiaziddiuretika:** Hydrochlorothiazid (HCT), Chlortalidon, Xipamid
- Carboanhydrasehemmer: Acetazolamid, Dorzolamid
- Kaliumsparende Diuretika: Amilorid, Triamteren, Aldosteronrezeptorantagonisten
- Osmotische Diuretika.

Wirkmechanismus

Diuretika steigern über unterschiedliche Mechanismen die renale Natriumausscheidung, daher werden sie auch Saluretika genannt. Wasser wird osmotisch gebunden und mit ausgeschieden. **Ausnahme**: Mannitol ist ein osmotisches Diuretikum – und wirkt nicht natriuretisch. Durch Erhöhung des osmotischen Drucks im Tubuluslumen bindet es direkt Wasser, das dann ausgeschieden wird.

- Carboanhydrasehemmer hemmen die Carboanhydrase im **proximalen Tubulus**. Sie sind nur schwach diuretisch wirksam (5–8 % des Glomerulumfiltrats)
- Schleifendiuretika hemmen den Na^+-K^+-$2Cl^-$- Cotransporter im **dicken aufsteigenden Ast der Henle-Schleife**. Sie sind die stärksten Diuretika (30–40 %)
- Thiaziddiuretika hemmen den Na^+-Cl^--Cotransporter im **frühdistalen Tubulus**. Sie sind mäßig diuretisch wirksam (10–15 %)
- Amilorid und Triamteren sind kaliumsparende Diuretika und hemmen den Na^+-Kanal im **spätdistalen Tubulus und Sammelrohr**. Sie sind schwach diuretisch wirksam (2–4 %)
- Aldosteronrezeptorantagonisten sind kaliumsparende Diuretika und wirken im **spätdistalen Tubulus und Sammelrohr**. Sie sind schwach diuretisch wirksam (2–4 %).

Die verschiedenen Wirkorte der Diuretika sind in der → Abbildung 7.1 dargestellt.

Schleifen- und Thiaziddiuretika

Wirkungen

Schleifen- und Thiaziddiuretika steigern die Diurese in oben genanntem Ausmaß. Außerdem haben sie Auswirkungen auf die Ausscheidung von Elektrolyten.

Schleifendiuretika:

- Die Ausscheidung folgender Elektrolyte steigt: Na^+, K^+, Cl^-, Mg^{2+}, Ca^{2+}
- Kein Einfluss auf GFR
- Unabhängig vom diuretischen Effekt tritt eine periphere Vasodilatation auf → Vor- und Nachlastsenkung.

Thiaziddiuretika:

- Die Ausscheidung folgender Elektrolyte steigt: Na^+, K^+, Cl^-, Mg^{2+}
- **Die Ausscheidung von Ca^{2+} nimmt ab** – im Unterschied zu Schleifendiuretika!
- GFR ↓.

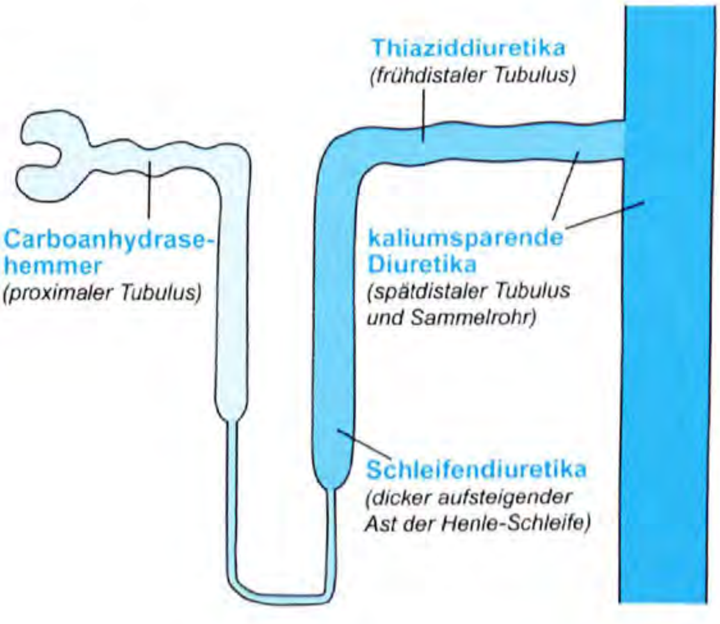


Abb. 7.1 Angriffspunkte der Diuretika im Nephron

Indikationen

Thiaziddiuretika sind indiziert für die Dauertherapie der arteriellen Hypertonie als Antihypertensiva und zur milden Ödemausschwemmung, z. B. bei der chronischen Herzinsuffizienz. Sie eignen sich weder zur akuten Blutdrucksenkung noch zur Akuttherapie eines Lungenödems. Letzteres ist aufgrund seiner schnellen Wirkung die Domäne von Furosemid.

Bei der Kombination eines Schleifendiuretikums mit einem Thiaziddiuretikum spricht man von einer sequenziellen Nephronblockade. Dies kann sinnvoll sein, wenn ein einzelnes Diuretikum nicht mehr ausreichend wirkt, z. B. bei einer Niereninsuffizienz.

Prinzipiell werden keine Diuretika zur Therapie von Lymphödemen gegeben.

Pharmakokinetik

Therapeutisch wichtig ist die unterschiedliche Wirkdauer der Diuretika:
- Furosemid wirkt schnell: i.v. sofort, p.o. nach 30 min
- Torasemid wirkt nach 3–4 h
- HCT hat eine Wirkdauer von 6–12 h
- Chlortalidon wirkt sehr lange: > 24 h.

Unerwünschte Wirkungen

Folgende Nebenwirkungen treten bei Schleifen- und Thiaziddiuretika auf:
- Hypokaliämie, Hypovolämie mit Thromboseneigung
- LDL ↑, HDL ↓, Glukosetoleranz ↓, Harnsäure ↑
- Sekundärer Hyperaldosteronismus.

Weitere substanzspezifische Nebenwirkungen:
- Furosemid ist ototoxisch

Tab. 7.1 Indikationen von Schleifen- und Thiaziddiuretika

Schleifendiuretika	Thiaziddiuretika
• Lungenödem, Hirnödem • Forcierte Diurese • Hyperkalziämie • Chronische Ödeme, wenn Thiaziddiuretika versagen	• Arterielle Hypertonie. Wegen der kalziumretinierenden Wirkung vorteilhaft bei Osteoporose • Chronische Ödeme • Hyperkalziurie

- Bei Thiaziddiuretika können allergische Reaktionen aufgrund der Sulfonamidkomponente auftreten.

Kontraindikationen

Schleifen- und Thiaziddiuretika sind kontraindiziert bei:
- Schwerer Hypokaliämie, Hypovolämie
- Anurie. Diuretika sind dann wirkungslos
- Gicht, Coma hepaticum.

Carboanhydrasehemmer

Indikation

Glaukomtherapie: Die Carboanhydrase ist an der Kammerwasserbildung beteiligt. Keine Anwendung als Diuretikum an sich.
Acetazolamid wird i.v. beim Glaukomanfall und Dorzolamid lokal zur Langzeittherapie verwendet.

Unerwünschte Wirkung

Metabolische Azidose, Hypokaliämie.

Amilorid und Triamteren

Kaliumsparende Diuretika. **Sie hemmen den Na^+-Kanal im spätdistalen Tubulus und Sammelrohr.** Die Folge ist:
- Vermehrte Ausscheidung von Na^+
- Verminderte Ausscheidung an K^+ **zum Ladungsausgleich → kaliumsparend**.

Indikation

Amilorid und Triamteren dienen der Kombinationstherapie mit Schleifen- oder Thiaziddiuretika zur Vermeidung einer Hypokaliämie. Keine Anwendung als Diuretikum an sich.

Unerwünschte Wirkungen

Hyperkaliämie, insbesondere bei Niereninsuffizienz oder Kombination mit ACE-Hemmern.

Amilorid und Triamteren dürfen nicht mit anderen kaliumsparenden Diuretika wie den Aldosteronrezeptorantagonisten kombiniert werden: Hyperkaliämiegefahr.

Mannitol

Osmotisches Diuretikum. Durch Erhöhung des osmotischen Drucks im Tubuluslumen bindet es Wasser, das ausgeschieden wird. Außerdem bin-

det Mannitol intravasal Wasser und wird daher zum Abschwellen eines Hirnödems angewandt. Weitere Indikationen sind:

- Forcierte Diurese
- Glaukomanfall
- Drohendes akutes Nierenversagen.

Die Anwendung erfolgt intravenös.

Mannitol eignet sich **nicht** zur Therapie peripherer Ödeme und darf **nicht** bei einer Herzinsuffizienz, akutem Lungenödem und Anurie eingesetzt werden.

CHECK-UP

- ☐ Nennen Sie die Wirkorte folgender Diuretika: Carboanhydrasehemmer, Furosemid, Hydrochlorothiazid, Amilorid.
- ☐ Erklären Sie den Wirkmechanismus von Schleifen- und Thiaziddiuretika! Was sind Gemeinsamkeiten, was Unterschiede?
- ☐ Nennen Sie für nachfolgende Situationen das optimale Diuretikum:
  - Akutes Lungenödem
  - Arterielle Hypertonie und Osteoporose
  - Beinödeme bei chronischer Linksherzinsuffizienz
  - Hirnödem
  - Hypokaliämie unter Therapie mit HCT
  - Periphere Ödeme sowie Hyperkalziämie
- ☐ Warum dürfen Sie bei einem Patienten mit einem akuten Lungenödem bei einer dekompensierten Herzinsuffizienz kein Mannitol als Diuretikum anwenden?

Aldosteronrezeptorantagonisten

Wirkstoffe

Spironolacton, Eplerenon.

Wirkmechanismus

Aldosteronrezeptorantagonisten sind kompetitive **Antagonisten am intrazellulären Aldosteronrezeptor** in Zellen des **spätdistalen Tubulus und Sammelrohr**. Über diesen Rezeptor bewirkt Aldosteron u. a. die Na^+-Resorption und K^+-Sekretion.

Folge der Rezeptorhemmung:

- Die Ausscheidung von Na^+ steigt, die von K^+ nimmt ab! Deshalb sind es „kaliumsparende" Diuretika
- Schwache Diurese (2–4 % des Glomerulumfiltrats).

Indikationen

- Conn-Syndrom (primärer Hyperaldosteronismus)
- Aszites bei Leberinsuffizienz u. a. aufgrund des sekundären Hyperaldosteronismus
- Herzinsuffizienz NYHA III – IV, nach Herzinfarkt ab NYHA II.

Aldosteronrezeptorantagonisten besitzen einen prognoseverbessernden Effekt bei der Herzinsuffizienz und nach einem Herzinfarkt, da sie die ungünstigen Remodeling-Effekte vom Aldosteron – Fibrose und Hypertrophie – am Herzen aufheben.

Pharmakokinetik

- Spironolacton wird stark metabolisiert
- Die Wirkung tritt verzögert ein – ab 2. Tag – da die Aldosteronrezeptorantagonisten in die Synthese u. a. von Natriumkanälen eingreifen. Das dauert
- Die Substanzen wirken nur in Anwesenheit von Aldosteron: keine Wirkung bei Aldosteronmangel, maximale Wirkung bei Hyperaldosteronismus.

Unerwünschte Wirkungen

- Hyperkaliämie, insbesondere bei Kombination mit ACE-Hemmern oder bei Niereninsuffizienz

- Gynäkomastie bei Spironolacton. Eplerenon wirkt spezifischer und hat daher weniger antiandrogene Nebenwirkungen.

Kontraindikationen

- Hyperkaliämie und schwere Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min
- Keine Kombination mit anderen kaliumsparenden Diuretika. Gefahr der Hyperkaliämie

Therapie der lebensbedrohlichen Hyperkaliämie:

- Forcierte Diurese: Furosemid + 0,9-prozentige NaCl-Lösung → renale Kaliumausscheidung ↑
- Glukose und Insulin i.v. → intrazelluläre Kaliumaufnahme ↑
- $NaHCO_3$ i.v. → Ausgleich einer gleichzeitig bestehenden Azidose und Förderung der Kaliumaufnahme in die Zelle im Austausch mit H^+
- β_2-Mimetika: Salbutamol i.v. oder inhalativ → intrazelluläre Kaliumaufnahme ↑
- Kationenaustauscher → intestinaler Austausch von Na^+ gegen K^+. Langsamer Wirkungseintritt
- Hämodialyse
- Kalziumglukonat i.v. → beseitigt die kardiotoxischen Wirkungen von Kalium als funktioneller Antagonist.

CHECK-UP

- ☐ Warum tritt die Wirkung von Spironolacton erst verzögert ein?
- ☐ Nennen Sie die Indikationen für die Anwendung von Spironolacton.
- ☐ Kennen Sie kaliumsparende Diuretika, die unabhängig vom Aldosteron wirken?

Digitalisglykoside

Wirkstoffe

Digitoxin, Digoxin und die Derivate β-Acetyldigoxin und β-Methyldigoxin.

Wirkmechanismus

Digitalisglykoside hemmen die Na^+-K^+-ATPase (→ Abb. 7.2). Dadurch steigt intrazellulär die Na^+-Konzentration an und in der Folge die Ca^{2+}-Konzentration. Kalzium wird vermehrt ins sarkoplasmatische Retikulum aufgenommen. Somit steht beim nächsten Aktionspotenzial mehr Kalzium zur Verfügung → die Kontraktilität steigt (positive Inotropie).

Folgen der Digitaliswirkung:

- Schlagvolumen und HZV ↑
- Sympathikotonus ↓, Vagotonus ↑
- Diurese ↑, Ödeme bilden sich zurück
- Elektrophysiologische Wirkungen am Herzen:
  - negativ chronotrop: Herzfrequenz ↓, myokardialer O_2-Bedarf ↓
  - negativ dromotrop: Leitungsgeschwindigkeit ↓
  - positiv bathmotrop: Erregbarkeit ↑.

Indikation

Digitalisglykoside dienen der Therapie der **systolischen Herzinsuffizienz** und insbesondere bei gleichzeitig bestehendem tachykardem Vorhofflimmern zur Frequenzkontrolle. Die Konversion in den Sinusrhythmus gelingt meistens nicht.

Herzglykoside besitzen **keinen prognoseverbessernden Effekt**, können aber die Symptomatik und Lebensqualität bei einer Herzinsuffizienz verbessern.

Pharmakokinetik

Die verschiedenen Herzglykoside unterscheiden sich nicht in ihrer Wirkung, sondern in ihren pharmakokinetischen Parametern. Von entscheidender Bedeutung ist dabei die Lipidlöslichkeit.

Mit steigender Lipophilie (Digoxin < β-Acetyl-, β-Methyldigoxin < Digitoxin):

- Nimmt die enterale Resorption zu
- Steigt die Plasmaeiweißbindung an
- Nimmt das Verteilungsvolumen zu

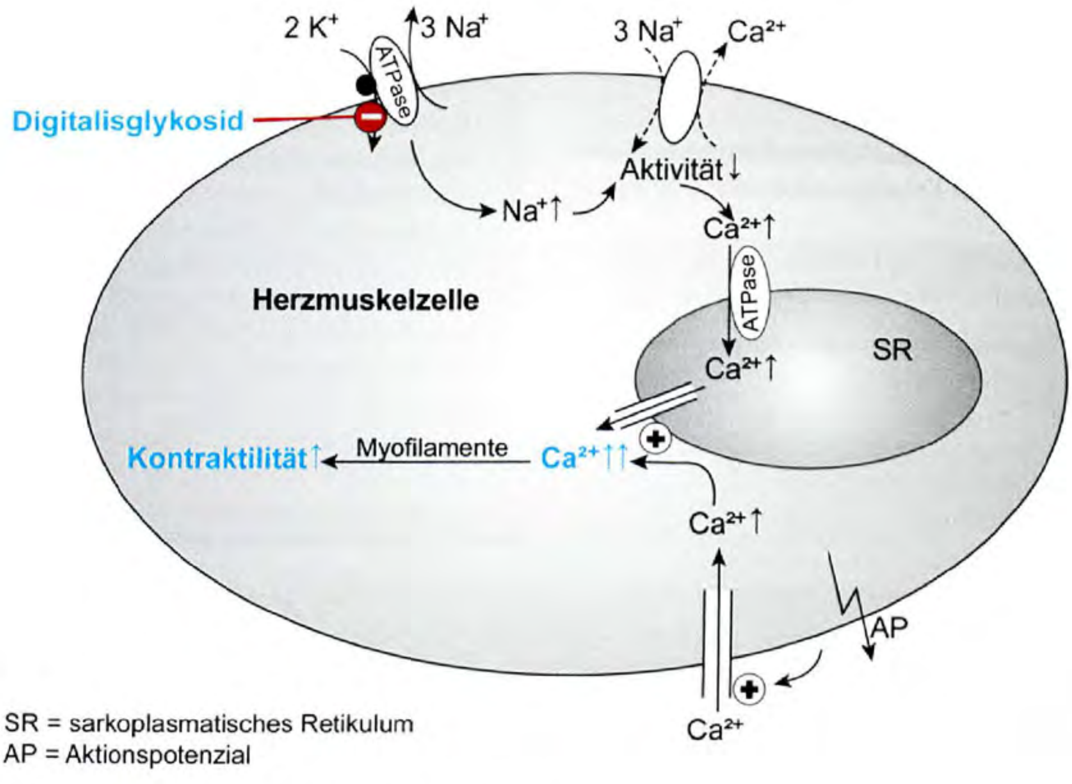


Abb. 7.2 Wirkmechanismus der Digitalisglykoside

Tab. 7.2 Pharmakokinetischer Vergleich von Digitoxin und Digoxin

Pharmakokinetischer Parameter	Digitoxin (Lipophilie ↑)	Digoxin (Lipophilie ↓)
Resorption	90–100 %	60–90 %, schwankend
Plasmaeiweißbindung	97 %	25 %
Renale Ausscheidung	30 %. Keine Kumulation bei Niereninsuffizienz	› 60 %. Kumulationsgefahr bei Niereninsuffizienz: dann Dosisanpassung oder Digitoxin verwenden
Hepatischer Metabolismus	Hoch wegen enterohepatischem Kreislauf	Gering
HWZ	6,7 d	1,7 d
Abklingquote	7 %/d	20 %/d
Wirkungseintritt	120 min, i.v. 30 min	60 min., i.v. 10 min
Wirkungsdauer	20 d	6 d
Erhaltungsdosis pro Tag	0,07–0,1 mg	0,2–0,3 mg
Elimination durch Colestyramin	Steigerbar	Nicht steigerbar

- Nimmt die ZNS-Penetration zu
- Vermindert sich die renale Ausscheidung
- Erhöht sich die Rückresorption über den enterohepatischen Kreislauf.

Heutzutage werden niedrige Zielspiegel angestrebt, da höhere Spiegel mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind. Deshalb verlässt man auch zunehmend die früher üblichen Aufsättigungsschemata und beginnt gleich mit der Erhaltungsdosis. Lediglich für die Akutanwendung zur Frequenzkontrolle bei tachykardem Vorhofflimmern ist eine mittelschnelle Aufsättigung indiziert: die ersten 3 Tage dreifache Tagesdosis beim Digitoxin bzw. zweifache Tagesdosis beim Digoxin, dann einfache Erhaltungsdosis.

Interaktionen

- Verstärkung der Digitaliswirkung durch:
  - Hypokaliämie, z. B. durch Diuretika oder Laxanzien
  - Hypothyreose
- Abschwächung der Digitaliswirkung durch:
  - Hyperkaliämie, z. B. durch kaliumsparende Diuretika, Niereninsuffizienz
  - Hyperthyreose
- Erhöhung des Digoxinspiegels durch: Chinidin, Verapamil, Nifedipin, Amiodaron
- Eine Hyperkalziämie verstärkt die Gefahr von Herzrhythmusstörungen unter einer Digitalistherapie: Niemals einem digitalisierten Patienten Kalzium i.v. geben
- Gefahr von Bradykardie bei Kombination mit β-Blockern oder Kalziumantagonisten
- Hemmung der enteralen Resorption durch: Colestipol, Colestyramin, Antazida
- Beschleunigung des Digitoxinabbaus durch: Rifampicin, Phenytoin.

Kalium und Digitalisglykoside konkurrieren um die gleiche Bindungsstelle in der Na^+-K^+-ATPase. Schilddrüsenhormone erhöhen die Aktivität der Na^+-K^+-ATPase. Deshalb nimmt die Wirkung von Digitalis bei Hyperkaliämie und Hyperthyreose ab.

Unerwünschte Wirkungen

- Häufig Herzrhythmusstörungen
- Gastrointestinale Beschwerden: Appetitverlust, Erbrechen, Diarrhö
- Neurologische Beschwerden: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Farbsehstörungen im Grün-Gelb-Bereich.

Digitalisglykoside haben eine geringe therapeutische Breite. Sie können verschiedene Herzrhythmusstörungen bewirken: Sie sind negativ chronotrop und dromotrop und lösen Extrasystolen, ventrikuläre und supraventrikuläre Arrhythmien aus.
Im EKG können sich folgende Veränderungen unter einer Therapie darstellen: PQ-Verkürzung, QT-Verlängerung, ST-Senkung, T-Abflachung.

Kontraindikationen

- Rhythmus- und Erregungsleitungsstörungen, insbesondere ventrikuläre Tachykardien, AV-Blockierungen II und III° sowie **WPW-Syndrom**
- **Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie**
- Frischer Herzinfarkt
- Elektrolytstörungen: Hypokaliämie, Hyperkalziämie.

Therapie der Digilatisintoxikation

- Absetzen des Medikaments
- Beschleunigung der Elimination:
  - Erbrechen provozieren, Magenspülung, Aktivkohle
  - Colestyramin: Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs bei Digitoxin
  - Digitalis-Antitoxin
  - Gegebenenfalls Hämoperfusion. Wirkt **nicht** bei Digoxin. Eine Hämodialyse ist übrigens ungeeignet
- Kaliumspiegel im oberen Normbereich halten. Kaliumzufuhr ist kontraindiziert bei AV-Block und Hyperkaliämie
- Bei Bradykardie: Atropin, temporärer Herzschrittmacher
- Bei ventrikulärer Tachykardie: Lidocain, Phenytoin.

CHECK-UP

- ☐ Nennen Sie die klassische Indikation für Digitalisglykoside.
- ☐ Nennen Sie wichtige Interaktionen, bei denen die Glykosidwirkung abgeschwächt wird.
- ☐ Worin sehen Sie Vorteile und Nachteile in der Anwendung von Digitoxin im Vergleich zum Digoxin?

Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz

Chronische Herzinsuffizienz

Ziel der Therapie ist es, eine Progredienz der Herzinsuffizienz zu vermeiden, Symptome zu reduzieren und die Herzfunktion wieder zu bessern. Folgende Maßnahmen werden ergriffen:

- Senkung von Vor- und Nachlast: Diuretika, ACE-Hemmer
- Hemmung der ungünstigen Umbauprozesse im Myokard (Remodeling): ACE-Hemmer, Aldosteronrezeptorantagonisten
- Senkung der Sympathikusaktivität: β-Blocker
- Steigerung der Inotropie: Digitalisglykoside.

Stufentherapie der chronischen Herzinsuffizienz

Die medikamentöse Therapie der chronischen Herzinsuffizienz richtet sich nach dem NYHA-Stadium (→ Abb. 7.3).

- **ACE-Hemmer** werden bei allen Patienten mit einer Herzinsuffizienz ab NYHA-Stadium I angewandt
  - Bei Unverträglichkeit wird ein AT_1-Rezeptorantagonist gegeben
  - Keine Kombination aus ACE-Hemmer und AT_1-Rezeptorantagonist: zu viele unerwünschte Wirkungen
  - Bei sekundär aktiviertem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System infolge der Herzinsuffizienz oder einer Diuretikatherapie können ACE-Hemmer eine Hypotonie bewirken. Daher initial niedrige Dosierung wählen und langsam steigern
- **β-Blocker** werden bei symptomatischen Herzinsuffizienz-Patienten eingesetzt, also ab NYHA-Stadium II. Angewandt werden: Metoprolol, Bisoprolol, Carvedilol, Nebivolol
  - Patienten mit einem Herzinfarkt oder Hypertonie können bereits im NYHA-Stadium I mit einem β-Blocker behandelt werden
  - β-Blocker müssen langsam eingeschlichen werden, sonst kann es zu einer plötzlichen Verschlechterung der Herzinsuffizienz kommen.
- **Aldosteronrezeptorantagonisten** sind bei der Herzinsuffizienz ab dem NYHA-Stadium III indiziert:
  - Patienten nach einem Herzinfarkt erhalten diese Medikamente bereits ab Stadium II
  - Unter der Therapie kann sich eine Hyperkaliämie ausbilden, insbesondere aufgrund der Kombination mit ACE-Hemmern bzw. bei gleichzeitig bestehender Niereninsuffizienz.

β-Blocker nur bei klinisch stabilen Patienten einsetzen, **nicht** bei der akuten Herzinsuffizienz!

Die Prognose wird gebessert durch: ACE-Hemmer, β-Blocker und Aldosteronrezeptorantagonisten.

Alle anderen Medikamente wirken symptomatisch, jedoch nicht prognoseverbessernd.

Diuretika (Thiaziddiuretika, Schleifendiuretika) werden bei Ödemen gegeben. Dies ist fast regelhaft im NYHA-Stadium III und IV notwendig, evtl. bereits im Stadium II.

- Eine Ödemausschwemmung soll langsam erfolgen: maximal 1 kg Gewichtsverlust/d

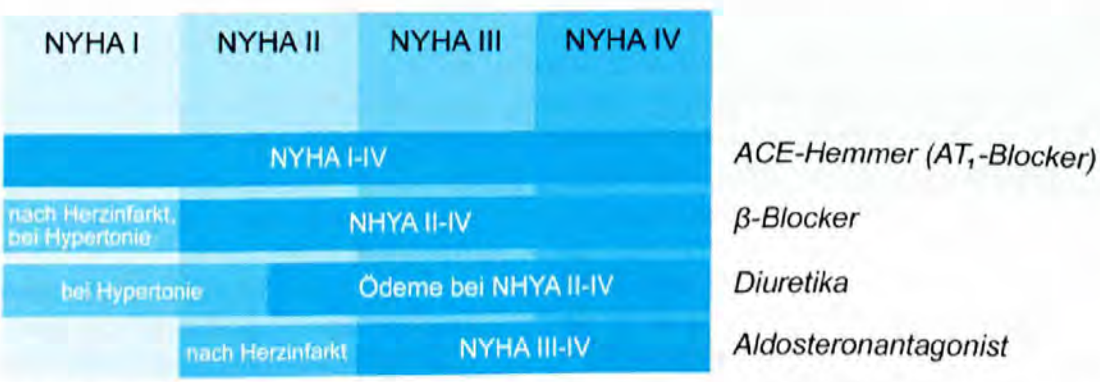


Abb. 7.3 Medikamentöse Stufentherapie der chronischen Herzinsuffizienz nach den NYHA-Stadien (modifiziert nach der Nationalen VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz 2009) [V 485]

- Tägliches Wiegen und ein konstantes Körpergewicht soll den „Therapieerfolg" der Diuretika bestätigen.

Digitalisglykoside sind nicht mehr im Stufenschema, da sie bei Sinusrhythmus nur noch als Reservemedikament im NYHA-Stadium III–IV betrachtet werden. Beim tachykarden Vorhofflimmern können sie ab NYHA-Stadium I zur Frequenzkontrolle eingesetzt werden.

Die Kalziumantagonisten vom Nifedipin-Typ, Verapamil-Typ und Diltiazem sind kontraindiziert bei einer Herzinsuffizienz. Lediglich die langsam anflutenden Dihydropyridine, z. B. Amlodipin oder Felodipin, können bei hypertensiven herzinsuffizienten Patienten verwendet werden.

Akute Herzinsuffizienz

Akutes Lungenödem

Bei einem akuten Linksherzversagen kann sich ein lebensbedrohliches Lungenödem ausbilden. Dies wird medikamentös durch **Reduktion der Vor- und Nachlast** behandelt mit:

- **Nitraten** sublingual oder i.v. (→ Kap. 8). Kontraindikation: RR_{sys} < 100 mmHg
- **Furosemid** (i.v.). **Cave**: Blutdruckabfall möglich
- Bei weiterhin erhöhtem Blutdruck: Nachlastsenkung mit Nitroprussid-Natrium möglich (→ Kap. 5).

Weitere Maßnahmen: Sedierung, Analgesie, O_2-Gabe.

Kardiogener Schock

Bildet sich im Rahmen der Herzinsuffizienz ein kardiogener Schock aus, so werden **inotropiesteigernde Medikamente** (i.v.) benötigt.

Katecholamine. Dobutamin, Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin sind Agonisten an adrenergen Rezeptoren (→ Kap. 2). Sie steigern die Inotropie über β_2-Rezeptoren des Herzens. Wichtige unerwünschte Wirkungen sind:

- Tachykardie und Tachyarrhythmien, insbesondere beim Adrenalin
- Steigerung des myokardialen O_2-Verbrauchs bis hin zur Myokardnekrose
- Vasokonstriktion beim Noradrenalin. Ungünstig beim kardiogenen Schock
- Wirkungsverlust aufgrund einer Downregulation der β-Rezeptoren.

Phosphodiesterasehemmer (Milrinon, Enoximon). Hemmen die **Phosphodiesterase 3**. Folgen: Abbau von cAMP ↓ → cAMP-Spiegel ↑ → Inotropie ↑, HF ↑, Gefäßdilatation. Wegen der inotropiesteigernden und vasodilatatorischen Wirkung werden diese Substanzen auch als **Inodilatatoren** bezeichnet.
Unerwünschte Wirkungen:

- Arrhythmie, Hypotonie
- Verkürzung der Überlebenszeit bei chronischer Anwendung!

Die genannten Katecholamine und Phosphodiesterasehemmer dienen wegen ihrer erheblichen unerwünschten Wirkungen nur zur Akuttherapie. Keine längerfristige Anwendung.

Levosimendan ist ein sog. Kalziumsensitizer, eine neue Substanzklasse, die zur Therapie der akuten Herzinsuffizienz eingesetzt wird. Es erhöht die Kalziumsensitivität der kontraktilen Proteine → die myokardiale Kontraktionskraft steigt (positive Inotropie). Zusätzlich bewirkt Levosimendan eine venöse und arterielle Vasodilatation (Inodilatator) und reduziert Vor- und Nachlast. Es wirkt nicht arrhythmogen und steigert nicht den myokardialen O_2-Verbrauch.

CHECK-UP

- ☐ Sie überprüfen bei einem herzinsuffizienten Patienten im Stadium NYHA III und mit Sinusrhythmus die Medikation. Welche Medikamente sollen im Therapieplan sein?
- ☐ Welche Medikation würden Sie ergänzen, wenn tachykardes Vorhofflimmern vorliegt und warum?
- ☐ Wie behandeln Sie einen Patienten mit einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz im Lungenödem mit einem systolischen Blutdruck von 110 mmHg?
- ☐ Welches Medikament würden Sie nicht geben, wenn der Blutdruck 80/40 mmHg beträgt? Mit welchen Medikamenten können Sie den Blutdruck wieder steigern?

8 Koronare Herzkrankheit

Antianginöse Medikamente

Wirkstoffe

- **Nitrate**
  - GTN = Glyceroltrinitrat
  - ISDN = Isosorbiddinitrat
  - ISMN = Isosorbidmononitrat
- **Molsidomin**
- β-Blocker
- Kalziumantagonisten.

Nitrate und Molsidomin

Wirkmechanismus

Aus **Nitraten** wird NO **enzymatisch**, aus **Molsidomin nichtenzymatisch** freigesetzt. NO diffundiert in die glatten Gefäßmuskelzellen und stimuliert die Guanylatzyklase → intrazelluläres Kalzium ↓ → Relaxation → Gefäßdilatation. Die Wirkung tritt **insbesondere im venösen System** auf. Folgen:

- Venöse Gefäßdilatation: Vorlast ↓ → Volumenarbeit des Herzen ↓ → O_2-Verbrauch ↓
- Arterielle Gefäßdilatation: Nachlast ↓, RR ↓. Außerdem bessert sich durch die Koronardilatation die Durchblutung des Herzens.

Indikationen

- **Akuttherapie** eines pektanginösen Anfalls: GTN sublingual
- **Anfallsprophylaxe** pektanginöser Beschwerden: ISDN, ISMN, Molsidomin p.o.
- Hypertensive Entgleisung, akut dekompensierte Herzinsuffizienz mit Lungenödem: GTN sublingual oder i.v.

> Kein Medikament kann so schnell einen Angina-pectoris-Anfall durchbrechen wie GTN sublingual.

Pharmakokinetik

- Wirkungseintritt:
  - Sofort, < 1 min.: GTN sublingual oder i.v.
  - Verzögert, 20–30 min.: ISDN und ISMN als Tablette oder Nitratpflaster, Molsidomin
- **Nitrattoleranz**: Tritt – wie der Name schon sagt – nur bei Nitraten auf und bedeutet einen Wirkungsverlust bei wiederholter Anwendung u. a. aufgrund einer Enzymerschöpfung. Deshalb muss eine Nitratpause von 8–12 h eingehalten werden, z. B. nachts. Zur Überbrückung dieser Nitratpause kann Molsidomin angewandt werden.

Unerwünschte Wirkungen

- Blutdruckabfall, orthostatische Dysregulation
- Reflextachykardie. Dadurch Verstärkung von pektanginösen Beschwerden möglich
- Kopfschmerzen, Flush.

Kontraindikationen

- RR_{sys} < 100 mmHg
- Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, Aortenklappenstenose
- Keine Kombination mit Phosphodiesterase-5-Hemmern, z. B. Sildenafil (Viagra®) wegen der Gefahr eines starken Blutdruckabfalls.

β-Blocker

β-Blocker werden wegen ihrer antiischämischen Wirkung eingesetzt: Sie senken den myokardialen O_2-Verbrauch (→ Kap. 2). Außerdem wirken sie antihypertensiv und antiarrhythmisch. Aufgrund ihrer positiven prognostischen Effekte werden sie in der Langzeittherapie der KHK zur **Sekundärprophylaxe** verwendet.

> Ivabradin (→ Kap. 6) ist für die Langzeittherapie und Anfallsprophylaxe einer stabilen Angina pectoris geeignet. Es senkt die Herzfrequenz in Ruhe und bei Belastung, wodurch der myokardiale O_2-Verbrauch vermindert wird. Es ist indiziert bei KHK-Patienten, bei denen β-Blocker kontraindiziert sind oder nicht ausreichend wirksam sind.

Kalziumantagonisten

Kalziumantagonisten werden wegen ihrer antiischämischen Wirkung eingesetzt (→ Kap. 5). Sie senken den myokardialen O_2-Verbrauch und bewirken eine Dilatation von Koronargefäßen. Sie eignen sich insbesondere bei einer spastischen Angina pectoris.
Kalziumantagonisten wirken außerdem antihypertensiv. Allerdings besitzen sie nicht die prognoseverbessernde Wirkung wie β-Blocker und sind deshalb nur 2. Wahl.
Die kurz wirksamen Dihydropyridine, z. B. Nifedipin, sind bei einem akuten Koronarsyndrom kontraindiziert, da sie die Prognose verschlechtern.

■ CHECK-UP

- ☐ Über welchen Mechanismus wirken Nitrate antianginös?
- ☐ Worin unterscheiden sich GTN und Molsidomin?
- ☐ Warum ist eine Nitratpause sinnvoll?

Thrombozytenfunktionshemmer

Wirkstoffe

- Acetylsalicylsäure (ASS)
- Clopidogrel, Ticlopidin. Neu: Prasugrel
- Dipyridamol
- Inhibitoren des GPIIb/IIIa-Rezeptors.

■ ASS und Clopidogrel

Wirkmechanismus

ASS. Bewirkt eine **irreversible Hemmung der Cyclooxygenase**. Dadurch wird die Bildung von Thromboxan A_2 in Thrombozyten irreversibel gehemmt und die Thromboxanwirkungen – Vasokonstriktion, Thrombozytenaggregation – verhindert.

Clopidogrel. Bewirkt eine **irreversible Hemmung der ADP-induzierten Thrombozytenaktivierung** durch Bindung an den ADP-Rezeptor auf Thrombozyten.
Der Wirkmechanismus verschiedener Thrombozytenfunktionshemmer ist in der → Abbildung 8.1 dargestellt.

Prasugrel. Ein neuer Thrombozytenfunktionshemmer zur Therapie des akuten Koronarsyndroms. Der Wirkmechanismus entspricht dem vom Clopidogrel, jedoch wirkt Prasugrel schneller und stärker.
Ticlopidin. Hemmt wie Clopidogrel die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation. Jedoch treten schwere unerwünschte Wirkungen auf – Thrombozytopenie, Neutropenie, Agranulozytose, aplastische Anämie – sodass die Anwendung von Ticlopidin deutlich zurückgegangen ist.

Indikationen

- Akutes Koronarsyndrom
- Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt, TIA, ischämischem Apoplex, pAVK
- Nach arteriellen gefäßchirurgischen oder interventionellen Eingriffen, z. B. ACVB-OP, PTCA
- ASS in höherer Dosierung: Antiphlogistikum, Antipyretikum und Analgetikum (→ Kap. 13).

Pharmakokinetik

- **ASS** hat eine kurze Halbwertszeit (15 min) und wird nach der Resorption rasch in Salicylsäure abgebaut. In niedriger Dosierung (100–300 mg) wird ASS somit nicht systemisch wirksam, hemmt aber die Cyclooxygenase in Thrombozyten im Pfortaderblut und damit die Thromboxansynthese. Aufgrund der irreversiblen Wirkung entspricht die Dauer des Effekts der Überlebenszeit von Thrombozyten
- **Clopidogrel** ist ein Prodrug, hepatische Metabolisierung zum aktiven Metaboliten. Die Wirkung setzt verzögert ein, deshalb initial Aufsättigung notwendig
- Nach Absetzen: Wirkdauer ca. 5 d (= Überlebenszeit der Thrombozyten).

Unerwünschte Wirkungen

Blutungskomplikationen, z. B. gastrointestinale Blutungen. Weitere unerwünschte Wirkungen von ASS sind im → Kapitel 13 zusammengefasst.

Bei schweren Blutungskomplikationen unter einer Therapie mit ASS und/oder Clopidogrel kann die Wirkung nur über die Gabe von Thrombozytenkonzentraten aufgehoben werden. Es gibt kein spezifisches Antidot.

Kontraindikationen

Magen-, Darmulzera, Blutgerinnungsstörungen.

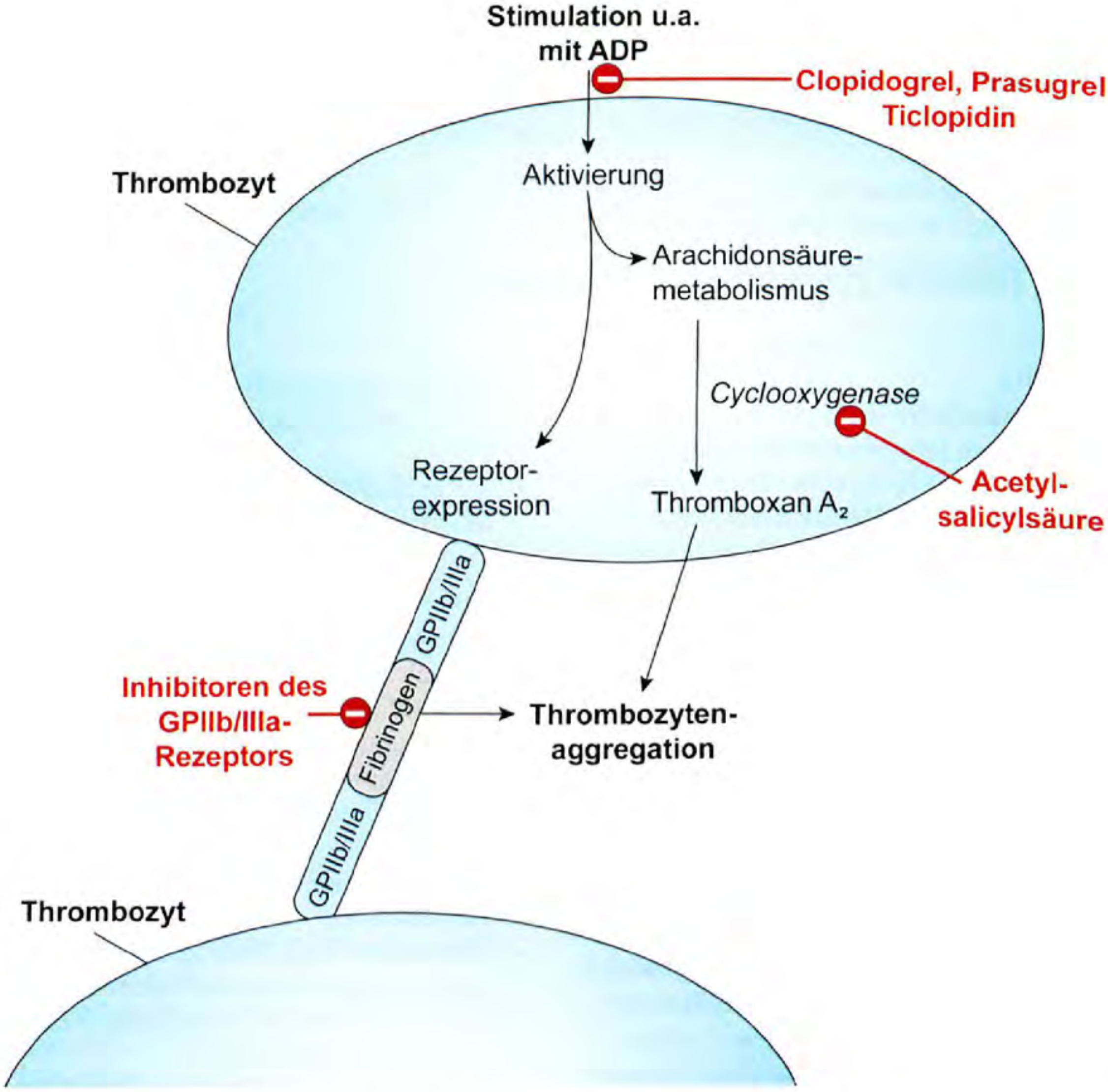


Abb. 8.1 Angriffspunkte verschiedener Thrombozytenfunktionshemmer [V 485]

Dipyridamol

Dipyridamol **hemmt die Adenosinaufnahme** in Erythrozyten. Dadurch steigt lokal die Adenosinkonzentration an und bewirkt eine Hemmung der Thrombozytenfunktion sowie eine Gefäßdilatation. In Kombination mit ASS wird es zur **Sekundärprävention nach einem ischämischen Schlaganfall** und einer TIA eingesetzt.

Inhibitoren des GPIIb/IIIa-Rezeptors

Der Glykoprotein-(GP-)IIb/IIIa-Rezeptor wird auf aktivierten Thrombozyten exprimiert und bindet u. a. Fibrinogen und den Von-Willebrand-Faktor. Dadurch kommt es zur Brückenbildung zwischen verschiedenen Thrombozyten und schließlich zur Aggregation (→ Abb. 8.1). Die Funktion des Rezeptors und damit die Thrombozytenaggregation kann durch Antikörper und Antagonisten gehemmt werden.

Die Inhibitoren des GPIIb/IIIa-Rezeptors sind die stärksten Thrombozytenfunktionshemmer, da sie in die Endstrecke der Thrombozytenaktivierung eingreifen.

Wirkstoffe

- Antikörper gegen den GPIIb/IIIa-Rezeptor: **Abciximab**
- Kompetitive Antagonisten gegen den Rezeptor: **Eptifibatid**, **Tirofiban**.

Indikation

Anwendung bei Hochrisikopatienten zusätzlich zu ASS und Heparin bei der Therapie eines akuten Koronarsyndroms und periinterventionell.

Unerwünschte Wirkungen

Gefährlichste Komplikationen stellen Blutungen dar. Bei Abciximab können außerdem anaphylaktische Reaktionen bei wiederholter Anwendung des Antikörpers auftreten.

CHECK-UP

- ☐ Beschreiben Sie die Angriffspunkte gängiger Thrombozytenfunktionshemmer!
- ☐ Erklären Sie die Pharmakokinetik von ASS.
- ☐ Warum findet Ticlopidin kaum noch Anwendung?

Pharmakotherapie der KHK

Stabile Angina pectoris

Die Therapie der stabilen Angina pectoris umfasst Medikamente zur **Sekundärprophylaxe** – ASS oder Clopidogrel, ACE-Hemmer, ggf. Aldosteronrezeptorantagonisten (→ Sekundärprophylaxe) – und folgende **antianginöse Medikamente**:

- **Thrombozytenfunktionshemmung**
  - Verbessert die Prognose
  - 1.Wahl: ASS
  - Alternativ: Clopidogrel
- **β-Blocker**
  - Zur Anfallsprophylaxe pektanginöser Beschwerden
  - Verbessert die Prognose
- **Nitrate**
  - Rein symptomatische Therapie, kein Einfluss auf Prognose
  - Anfallsprophylaxe mit lang wirksamen Präparaten: ISMN, ISDN
  - Anfallstherapie mit GTN sublingual
- **Molsidomin**
  - Zur Anfallsprophylaxe, kein Einfluss auf Prognose
  - Zur Überbrückung der Nitratpause, insbesondere nachts
- **Kalziumantagonisten**
  - Zur Anfallsprophylaxe. 2. Wahl, wenn β-Blocker kontraindiziert sind
  - Vorteilhaft ist die Anwendung bei einer spastischen Angina, da sie relaxierend auf die Gefäßmuskulatur wirken.

Jeder Patient mit einer stabilen KHK sollte folgende Medikamente in seinem Therapieplan haben: ASS, β-Blocker, Statin, ACE-Hemmer und ggf. Aldosteronrezeptorantagonisten. Diese Medikamente bessern die Prognose.
Bei pektanginösen Beschwerden gibt man zur symptomatischen Therapie zusätzlich Nitrat und ggf. Molsidomin.

Spastische Angina

Auch Prinzmetal-Angina genannt.
Akuter Anfall:

- Kalziumantagonist, z. B. Nifidipin-Zerbeißkapsel
- Nitrat, z. B. GTN sublingual.

Anfallsprophylaxe:

- Kalziumantagonist oder Nitrat. Jeweils lang wirksame Präparate
- Keine β-Blocker, da sie einen Koronarspasmus provozieren können.

Akutes Koronarsyndrom

Die medikamentöse Therapie des akuten Koronarsyndroms umfasst:

- **Allgemeinmaßnahmen**
  - O_2-Gabe
  - Analgesie: Morphin 3–5 mg s.c. oder i. V.
  - Sedierung: Benzodiazepin, z. B. Diazepam
- **β-Blocker**
  - Bei Tachykardie oder erhöhtem Blutdruck
  - Kontraindikation bei akuter Herzinsuffizienz
- **Nitrate**
  - GTN i. V. oder sublingual
  - Kontraindikation bei $RR_{sys} < 100$ mmHg

- **Thrombozytenfunktionshemmung**
  - ASS + Clopidogrel
  - Ggf. + Inhibitor vom GPIIb/IIIa-Rezeptor bei Hochrisikopatienten
- **Antikoagulation** (→ Kap. 4)
  - Unfraktioniertes oder niedermolekulares Heparin (Enoxaparin) oder
  - Fondaparinux oder
  - Bivalirudin (direkter Thrombininhibitor)
- **Fibrinolyse** (→ Kap. 4)
  - Ist immer beim STEMI indiziert, wenn keine Möglichkeit zur Katheterintervention innerhalb von 2 h besteht. Dann aber sofortige Fibrinolyse
  - Ggf. kann eine Fibrinolyse bereits prähospital durchgeführt werden
  - Fibrinolyse nur, wenn keine Kontraindikationen vorliegen (→ Kap. 4)
  - Die Fibrinolyse erfolgt zusätzlich zur Antikoagulation und Thrombozytenfunktionshemmung
  - Fibrinolytika: Alteplase, Reteplase, Tenecteplase, seltener Streptokinase
- **ACE-Hemmer und Statin**: frühzeitiger Einsatz aus prognostischen Gründen
- **Aldosteronrezeptorantagonisten**: aus prognostischen Gründen frühzeitig nach Infarkt bei Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium II).

Beim akuten Koronarsyndrom sind kontraindiziert: Nifedipin (kurz wirksamer Kalziumantagonist), Klasse-IA-Antiarrhythmika.

Sekundärprophylaxe

Zur Sekundärprophylaxe nach einem Herzinfarkt werden aufgrund der prognoseverbessernden Wirkung folgende Medikamente eingesetzt:

- **ASS** 75–100 mg/d. Alternativ Clopidogrel (75 mg/d), wenn ASS nicht vertragen wird
- **ACE-Hemmer**: insbesondere günstig bei gleichzeitig bestehender Hypertonie oder Herzinsuffizienz
- **β-Blocker**: Insbesondere günstig bei gleichzeitig bestehender Hypertonie oder Herzinsuffizienz
- **Statin**: Senkung des LDL-Cholesterin < 100 mg/dl oder sogar < 70 mg/dl
- **Aldosteronrezeptorantagonisten** bei reduzierter Pumpfunktion und Herzinsuffizienz, bevorzugt wird Eplerenon eingesetzt.

Nach einem akuten Koronarsyndrom erfolgt für 12 Monate eine duale Thrombozytenfunktionshemmung mit ASS + Clopidogrel. Danach wird ASS lebenslang weitergegeben, Clopidogrel kann beendet werden. Ähnliches Prozedere gilt für Koronarinterventionen, wobei sich die Dauer der dualen Therapie nach der Art des Stents richtet: Bare metal stents mindestens 4 Wochen, Drug eluting stents 6–12 Monate.

CHECK-UP

- ☐ Welche Wirkstoffklassen können zur Therapie einer Angina pectoris verwendet werden?
- ☐ Welche Medikamente sollte jeder Patient mit einer bekannten stabilen KHK in seinem Therapieplan haben, da diese Substanzen die Prognose verbessern?
- ☐ Mit welchen Medikamenten können Sie einen spastischen Angina-pectoris-Anfall durchbrechen?
- ☐ Wie behandeln Sie einen Patienten mit einem akuten Herzinfarkt (STEMI), bei dem aus logistischen Gründen keine Akut-PTCA durchführbar ist?

9 Obstruktive Atemwegserkrankungen

Bronchodilatatoren

Wirkstoffe

- **β_2-Mimetika:**
  - **Kurz wirksam:** Fenoterol, Salbutamol, Terbutalin
  - **Lang wirksam:** Formoterol, Salmeterol
- **Theophyllin**
- Anticholinergika
- Leukotrienrezeptorantagonisten.

β_2-Mimetika

Wirkmechanismus

β_2-Mimetika stimulieren β_2-Rezeptoren in der Lunge. Folgen:

- Bronchorelaxation
- Mastzellstabilisation durch Degranulationshemmung
- Mukoziliäre Clearance ↑
- Weitere Wirkungen außerhalb der Lunge: Wehenhemmung, Vasodilatation.

Indikationen

- **Bedarfsmedikation** bei Asthmaanfällen und akuter Dyspnoe bei COPD: **kurz wirksame Präparate**, inhalativ
- **Langzeitbehandlung** bei nächtlichen und häufigen Beschwerden bei Asthma und COPD: **lang wirksame Präparate**, inhalativ
- Status asthmaticus, exazerbierte COPD: i.v., s.c., inhalativ.

Weitere Indikationen → Kapitel 2.

> β_2-Mimetika sind die stärksten und schnellsten Bronchodilatatoren. Die kurz wirksamen Substanzen Fenoterol, Salbutamol und Terbutalin sind deshalb am besten zum Kupieren eines Asthmaanfalls geeignet.

Pharmakokinetik

β_2-Mimetika unterscheiden sich in ihrer Wirkdauer: 4–6 h bei kurz wirksamen und 12 h bei lang wirksamen Präparaten.

Unerwünschte Wirkungen

β_2-Mimetika haben bei inhalativer Anwendung nur geringe systemische Wirkungen. Bei hoher Dosierung und systemischer Anwendung (i.v., s.c.) können allerdings folgende Nebenwirkungen auftreten:

- Tachykardie, Arrhythmie, pektanginöse Beschwerden
- Tremor
- Vasodilatation und RR-Abfall
- Hypokaliämie durch verstärkte Kaliumaufnahme in Muskelzellen
- Hyperglykämie.

Kontraindikationen

Tachyarrhythmie, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, Hyperthyreose.

Theophyllin

Wirkmechanismus

Theophyllin ist ein Methylxanthin. Der Wirkmechanismus ist nicht vollständig geklärt, beteiligt sind aber eine Hemmung der Phosphodiesterase und Hemmung von Adenosinrezeptoren mit Anstieg der intrazellulären cAMP-Konzentration. Folgen:

- Bronchorelaxation
- Mastzellstabilisation
- Mukoziliäre Clearance ↑
- Zentrale Atemstimulation.

Indikationen

- **Asthma und COPD** im mittelschweren bis schweren Stadium in Ergänzung zu anderer Medikation: p.o.
- Status asthmaticus, exazerbierte COPD: i.v.

Pharmakokinetik

> Theophyllin hat eine enge therapeutische Breite: Drug Monitoring. Es wird über Cytochrom P450 metabolisiert:
> - Enzyminduktion durch **Rauchen,** Rifampicin, Barbiturate: Theophyllinspiegel ↓. Raucher haben also einen erhöhten Theophyllinbedarf
> - Enzymhemmung durch Makrolidantibiotika, Gyrasehemmer, Cimetidin, orale Kontrazeptiva: Theophyllinspiegel ↑.

Unerwünschte Wirkungen

- Tachykardie, Schlafstörungen, Tremor
- Krampfbereitschaft steigt durch die zentral stimulierende Wirkung.

Kontraindikationen

Tachyarrhythmie, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, Hyperthyreose.

Anticholinergika

Anticholinergika sind **Antagonisten am Muskarinrezeptor** und heben die vagusstimulierte Bronchokonstriktion auf. Verwendet werden **Ipratropium** (kurz wirksam) und Tiotropium (lang wirksam).

Indikationen

Bedarfsmedikation bei COPD und in Kombination mit β_2-Mimetika bei schweren Asthmaanfällen.

Unerwünschte Wirkungen

Bei inhalativer Anwendung treten quasi keine systemischen Wirkungen auf, evtl. Husten oder Mundtrockenheit.

Leukotrienrezeptorantagonisten

Montelukast ist **Antagonist am Leukotrienrezeptor**. Es hebt die leukotrienvermittelte Bronchokonstriktion und die bronchiale Entzündungsreaktion auf: **bronchospasmolytische und antientzündliche Wirkung**. Die Anwendung erfolgt als Tablette, die Wirkung tritt verzögert nach 1 d ein.

Indikationen

- Langzeittherapie beim Asthma bronchiale als Alternative zu inhalativen Glukokortikoiden oder in Kombination mit ihnen
- Als Monotherapie: Prophylaxe von Belastungsasthma.

Leukotrienrezeptorantagonisten eignen sich nicht zur Therapie eines akuten Asthmaanfalls.

CHECK-UP

- ☐ Mit welchen Wirkstoffklassen kann eine Bronchodilatation erzielt werden? Nennen Sie auch jeweils die typischen Vertreter.
- ☐ Mit welchen Substanzen können Sie am schnellsten und wirksamsten eine Bronchodilatation erzielen?
- ☐ Nennen Sie unerwünschte Wirkungen von β_2-Mimetika, Theophyllin und Anticholinergika.

Antiphlogistika

Wirkstoffe

- **Glukokortikoide**:
  - **Inhalativ: Budesonid, Beclometason, Flunisolid**
  - Systemisch: Prednisolon (→ Kap. 3)
- **Leukotrienrezeptorantagonisten**
- **Mastzellstabilisatoren** (Cromone): Cromoglicinsäure
- Neu: Omalizumab.

Glukokortikoide

Glukokortikoide bewirken beim Asthma bronchiale:

- Unterdrückung der entzündlichen Reaktion
- Verbesserung der mukoziliären Clearance
- Up-Regulation von β-Rezeptoren.

Glukokortikoide sind die stärksten antiinflammatorischen Medikamente bei der Asthmatherapie. Ihre Wirkung setzt aber erst verzögert ein, frühestens nach 4 h. Sie besitzen keinen akuten Effekt.

Anwendung

Inhalative Glukokortikoide stellen die **Basistherapie bei der Langzeitbehandlung von Asthma bronchiale** dar. Bei der COPD werden sie nur dann dauerhaft angewandt, wenn sich unter einer dreimonatigen Therapie die Symptomatik und Lungenfunktion darunter verbessert. **Systemische** Glukokortikoide werden bei schwerem Asthma, im Status asthmaticus und bei der exazerbierten COPD eingesetzt. Aber auch hier tritt ihre Wirkung erst verzögert ein. Weitere Indikationen → Kapitel 3.

Unerwünschte Wirkungen

Bei inhalativer Anwendung gibt es wegen des hohen First-pass-Effekts mit Inaktivierung der Substanz in der Lunge und Leber kaum systemische unerwünschte Wirkungen (→ Kap. 3). Zu den lokalen Nebenwirkungen zählen Soor und **Heiserkeit**. Außerdem kann auch bei inhalativer Anwendung, insbesondere bei hoher Dosierung, eine Katarakt entstehen.

Mastzellstabilisatoren

Cromoglicinsäure **hemmt die Degranulation** und damit die Freisetzung von Histamin und anderen Mediatoren aus Mastzellen. Dadurch wirkt sie antiinflammatorisch.

Anwendung

Die **Wirkung setzt verzögert nach mehreren Wochen ein**. Cromoglicinsäure eignet sich also nicht für die Therapie eines Asthmaanfalls. Die Anwendung erfolgt inhalativ. Es treten keine systemischen Nebenwirkungen auf.
Bisher wurde Cromoglicinsäure in der Dauertherapie als Alternative zu inhalativen Glukokortikoiden bei leichtem persistierendem Asthma angewandt. Da jedoch kein erwiesener Nutzen besteht, wird es in der aktuellen Versorgungsleitlinie (2010) nicht mehr empfohlen.

Omulizumab ist ein Antikörper gegen Immunglobulin E. Er bindet zirkulierendes IgE und verhindert dadurch die IgE-vermittelte Degranulation von Basophilen. Omalizumab ist indiziert bei schwerem persistierendem allergischem Asthma (Stufe 5). Es wird subkutan gegeben.

CHECK-UP

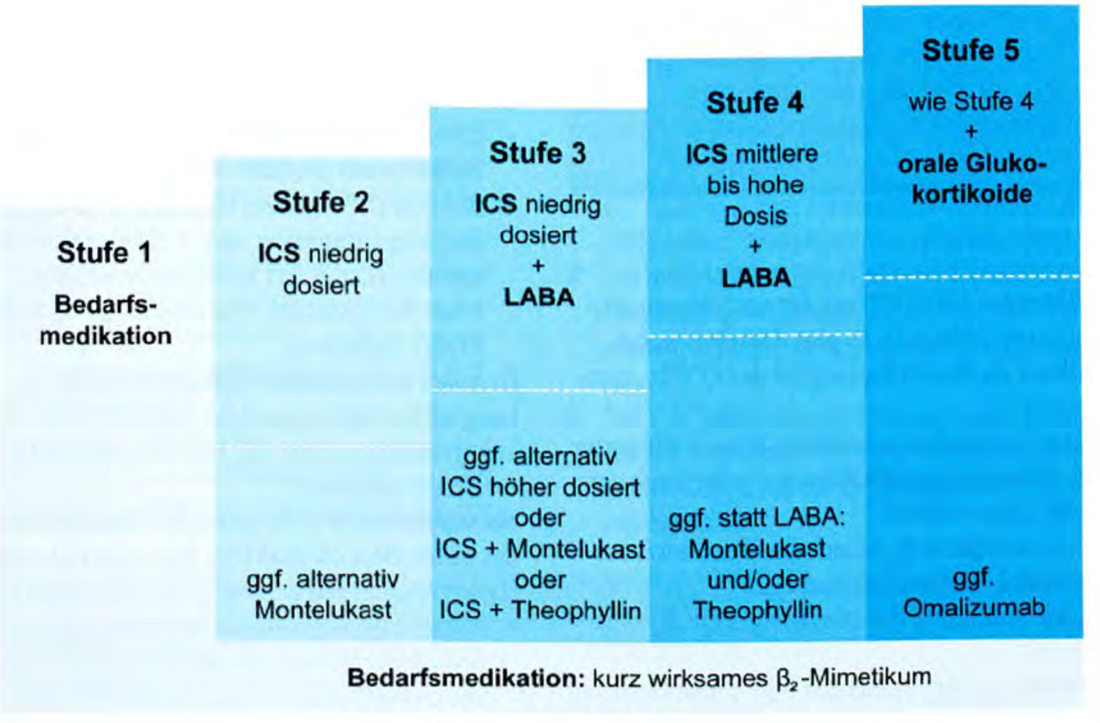
- ☐ Nennen Sie Glukokortikoide, die zur Asthmatherapie verwendet werden und erklären Sie, warum systemische unerwünschten Wirkungen bei den inhalativen Präparaten selten auftreten.
- ☐ Welche unerwünschten Wirkungen können dennoch bei inhalativen Glukokortikoiden auftreten?
- ☐ Wie wirkt Cromoglicinsäure?

Pharmakotherapie obstruktiver Atemwegserkrankungen

Asthma bronchiale

Die Therapie erfolgt nach einem Stufenplan (→ Abb. 9.1). Nach den Empfehlungen aus dem Jahr 2010 umfasst die Therapie jetzt 5 Stufen; vorher waren es 4. Diese Stufen sind nicht identisch mit dem Asthmaschweregrad, sondern richten sich nach der Asthmakontrolle – kontrolliertes, teilweise kontrolliertes, unkontrolliertes Asthma – sowie nach bereits bestehender Therapie. So beginnt man mit einem bisher unbehandelten Patienten mit teilweise kontrolliertem Asthma auf Stufe 2, bei einem unbehandelten Patienten mit unkontrolliertem Asthma mindestens auf Stufe 3.

- **Bedarfsmedikation** auf jeder Stufe: inhalatives kurz wirksames **β_2-Mimetikum**, z. B. Fenoterol, Salbutamol oder Terbutalin
- Für die **Langzeittherapie** werden inhalative Glukokortikoide ab Stufe 2 verwendet. In Stufe 5 werden sie zusätzlich oral gegeben
- Inhalativ lang wirksame β_2-Mimetika wie Formoterol oder Salmeterol werden ab Stufe 3 zusätzlich zu inhalativen Glukokortikoiden verordnet
- Montelukast wird insbesondere bei Kindern verwendet:
  - In Stufe 2: als Alternative zu inhalativen Glukokortikoiden
  - In Stufe 3: als Alternative zu lang wirksamen β_2-Mimetika in Kombination mit inhalativen Glukokortikoiden
- Wegen der häufigen Nebenwirkungen unter Theophyllin wird die Anwendung von Theophyllin nur als nachrangige Alternative gesehen



Kurz wirksames β_2-Mimetikum: Fenoterol, Salbutamol, Terbutalin
ICS = inhalative Glukokortikoide
LABA = lang wirksames β_2-Mimetikum: Formoterol, Salmeterol

Abb. 9.1 Stufenschema für die Langzeittherapie des Asthmas. Modifiziert aus der Nationalen VersorgungsLeitlinie Asthma (2010) [V 485]

- Bei schwerem IgE-vermitteltem allergischem Asthma kann als zusätzliche Option eine Behandlung mit Omalizumab angewandt werden. Circa 60 % der Patienten sprechen auf diese Therapie an.

Inhalative lang wirksame β_2-Mimetika sollen nicht zur Monotherapie eingesetzt werden, sondern nur in Kombination mit inhalativen Glukokortikoiden, da unter einer Monotherapie vermehrt asthmabedingte Todesfälle auftreten.

Bei Asthmatikern dürfen keine β-Blocker eingesetzt werden! Weitere Substanzen, die eine Verschlechterung der Symptomatik bewirken können sind:

- ASS: „Analgetika-Asthma"
- Parasympathomimetika, z. B. Donepezil für die Alzheimer-Therapie
- Atemdepressive Substanzen, z. B. Opioide.

Keine Anwendung in der Langzeittherapie finden:

- Orale β_2-Mimetika: wegen der häufigen Nebenwirkungen
- Kurz wirkende Anticholinergika (Ipratropium): da ohne zusätzlichen Nutzen
- Mastzellstabilisatoren: da ohne Nutzen.

Status asthmaticus

Beim Status asthmaticus handelt es sich um einen schweren, lang anhaltenden und lebensbedrohlichen Asthmaanfall. Die Grundprinzipien der Therapie sind:

- Sauerstoffgabe
- Wiederholte Gabe eines inhalativen kurz wirksamen **β_2-Mimetikums**
- Frühzeitige Gabe eines **systemischen Glukokortikoids**, z. B. 50–100 mg Prednisolon i.v., aller 4–6 h wiederholen. Eintritt der Wirkung frühestens nach 4 h.

Weitere Therapieoptionen:

- Anticholinergikum (Ipratropium) vernebelt
- β_2-Mimetikum systemisch (s.c. oder i.v.)
- **Theophyllin i.v.**
- Magnesiumsulfat i.v.

Die wiederholte Gabe von β_2-Mimetika birgt die Gefahr tachykarder Herzrhythmusstörungen. Die systemische Gabe von β_2-Mimetika sollte nur bei herzgesunden Patienten erfolgen.

COPD

Die Therapie der COPD erfolgt nach einem Stufenplan (→ Abb. 9.2). Es gibt 4 Stufen, wobei sich diese an dem Schweregrad der COPD orientieren.

Ein kurz wirksamer inhalativer Bronchodilatator wird als **Bedarfsmedikation** auf jeder Stufe verwendet. Dazu zählen:

- Kurz wirksame β_2-Mimetika (Fenoterol, Salbutamol, Terbutalin) und/oder
- Kurz wirksames Anticholinergikum (Ipratropium).

Ab **Stufe II** erfolgt zusätzlich eine Dauertherapie mit

- Einem lang wirksamen β_2-Mimetikum (Formoterol, Salmeterol) und/oder
- Einem lang wirksamen Anticholinergikum (Tiotropium).

Theophyllin stellt wegen der geringen therapeutischen Breite nur die dritte Wahl dar.

Inhalative Glukokortikoide werden bei der COPD zur Langzeittherapie eingesetzt:

- Erst ab **Stufe III**, wenn **mehr als zwei Exazerbationen pro Jahr** auftreten.
- Bei COPD-Patienten, bei denen sich darunter die Lungenfunktion nach 3 Therapiemonaten verbessert, z. B. bei zusätzlicher asthmatischer Komponente. Das sind ca. 10–15 % der COPD-Patienten.

Es sollen **keine oralen Glukokortikoide** zur Langzeittherapie verwendet werden. Orale Glukokortikoide werden nur bei einer akuten Exazerbation eingesetzt.

Mukopharmaka verbessern die Expektoration des zähen Bronchialsekrets. Eine ausreichende Hydrierung ist notwendig. Mukopharmaka sind:

- Bromhexin und sein aktiver Metabolit Ambroxol. Sie verstärken die seröse Sekretion der Drüsen
- N-Acetylcystein verflüssigt das Sekret durch Spaltung von Disulfidbrücken in Proteinen der Schleimmoleküle.

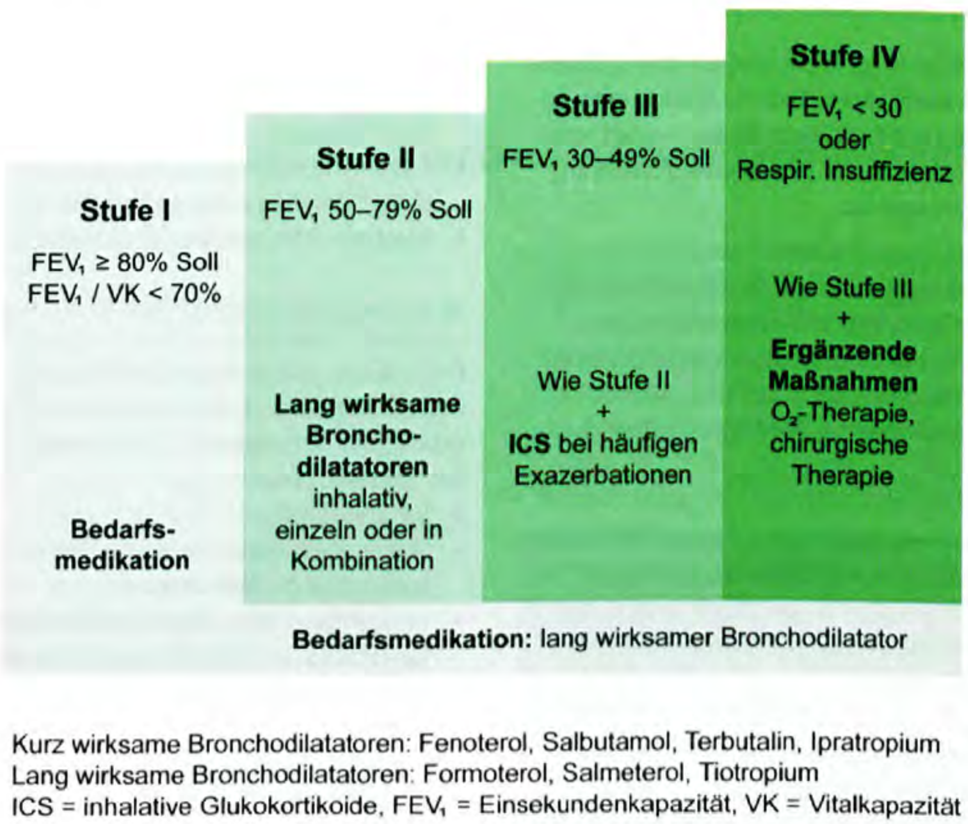


Abb. 9.2 Stufenschema für die Langzeittherapie der COPD. Modifiziert aus der Nationalen VersorgungsLeitlinie COPD (2010) [V 485]

Akute Exazerbation der COPD

Die Therapie erfolgt mit β_2-**Mimetika, Anticholinergika, Glukokortikoiden und Theophyllin**. Bei schweren Verläufen können alle Substanzen bis auf Anticholinergika auch systemisch verabreicht werden. Die Therapie richtet sich nach dem Schweregrad:

- Leichtgradige Exazerbation: inhalative β_2-Mimetika und/oder Anticholinergika
- Mittelgradige Exazerbation: zusätzlich
  - Systemische Glukokortikoide: 20–40 mg Prednisolon für 14 d
  - Ggf. plus Theophyllin
- Schwergradige Exazerbation: zusätzlich Sauerstofftherapie und nichtinvasive Beatmung.

Antibiotika sind nur indiziert, wenn die Exazerbation durch einen bakteriellen Infekt bedingt ist. Häufige Erreger sind H. influenzae, S. pneumoniae, M. catarrhalis, Enterobacteriaceae und P. aeruginosa. Eine antibakterielle Therapie erfolgt für ca. 7 Tage:

- Bei leichtgradiger Exazerbation: Amoxicillin. Alternative: Makrolide, Doxycyclin
- Bei mittel- bis schwergradiger Exazerbation: Amoxicillin + Clavulansäure. Alternative: Cephalosporin der Gruppe 2 und 3, Gyrasehemmer
- Bei V.a. Infektion mit P. aeruginosa: Piperacillin + Tazobactam oder pseudomonas-wirksames Cephalosporin, Carbapenem oder Gyrasehemmer.

CHECK-UP

- ☐ Welche Medikamente werden bei einem Status asthmaticus verwendet?
- ☐ Beschreiben Sie den Stufenplan der COPD-Therapie.
- ☐ Welche Antibiotika kommen bei einer infektexazerbierten COPD zum Einsatz?

10 Laxanzien, Antiemetika, Ulkustherapeutika

Laxanzien

Quellmittel

Weizenkleie, Leinsamen.

- Quellung der Substanzen durch Wasseraufnahme
- Ausreichend Flüssigkeitsaufnahme notwendig
- Keine systemischen unerwünschten Wirkungen
- Anwendung im Rahmen einer ballaststoffreichen Kost, z. B. bei Divertikulose.

Osmotische Laxanzien

Lactulose, Sorbit.

- Binden intraluminal Flüssigkeit und ziehen Flüssigkeit aus dem Gewebe an
- Wirkungseintritt:
  - Lactulose p.o.: 8 h
  - Sorbit als Klysma: wenige Minuten
- Lactulose wird im Dickdarm durch Bakterien metabolisiert. Dabei entstehen Säuren (Azetat und Laktat), wodurch der pH-Wert im Darm fällt und die Ammoniakresorption vermindert wird.

Lactulose wird bei einer Leberinsuffizienz zur Reduktion der Ammoniakresorption und zum Vermeiden einer hepatischen Enzephalopathie eingesetzt.

Salinische Laxanzien

Natriumsulfat (Glaubersalz) und **Magnesiumsulfat (Bittersalz)**: Sulfationen halten Flüssigkeit im Darmlumen.

Unerwünschte Wirkungen durch die Resorption von Natrium- und Magnesiumionen:

- Natrium: Hypertonie
- Magnesium: Myotonie, Somnolenz.

Antiresorptive und sekretagoge Laxanzien

Rizinusöl, Anthrachinone, Bisacodyl.

- Hemmung der Natrium- und Wasserresorption, Förderung des Flüssigkeitsstroms ins Darmlumen
- **Rizinusöl** ist ein Prodrug und wird durch Lipasen zum Rizinolat gespalten
- **Anthrachinone** kommen im Rhabarber vor. Sie sind ebenfalls Prodrugs, die unter Einwirkung der Darmflora im Dickdarm metabolisiert werden. Keine Anwendung in der Schwangerschaft: sind möglicherweise gentoxisch
- **Bisacodyl** ist ebenfalls ein **Prodrug**. Nach intestinaler Resorption wird es in der Leber glukuronidiert, biliär ausgeschieden und dann im Dickdarm bakteriell deglukuronidiert. Nach oraler Gabe setzt die Wirkung verzögert ein (6–8 h), nach rektaler Gabe früher (30 min), da der Umweg über die Leber entfällt.

Bei längerem Gebrauch bewirken alle Laxanzien Störungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt – **Hyponatriämie und sekundärer Hyperaldosteronismus, Hypokaliämie** durch intestinalen und renalen Kaliumverlust, Hypokalziämie – sowie Gewöhnung und Darmträgheit. Außerdem kann es durch Ablagerung von Melanin zu einer **Pseudomelanosis coli** kommen.

CHECK-UP

- ☐ Warum wird das Laxans Lactulose bei der hepatischen Enzephalopathie angewandt?

Antiemetika

Muskarinrezeptorantagonisten

Scopolamin blockiert Muskarinrezeptoren in Vestibulariskernen und im Brechzentrum (→ Kap. 2). Es wird zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen bei **Kinetosen** verwendet.

Als unerwünschte Wirkungen treten anticholinerge Symptome auf:

- Müdigkeit, Mundtrockenheit
- Mydriasis und Anstieg des Augeninnendrucks.

H_1-Antagonisten

Promethazin und **Dimenhydrinat** (Abkömmling von **Diphenhydramin**) blockieren Histaminrezeptoren (H_1) im Vestibularapparat und Muskarinrezeptoren (→ Kap. 3). Sie werden zur Prophylaxe und Therapie von Übelkeit und Erbrechen insbesondere bei **Kinetosen** verwendet. Als unerwünschte Wirkung kann Müdigkeit auftreten. Bei Intoxikation finden sich auch anticholinerge Wirkungen:

- Mydriasis, Mundtrockenheit, Hyperthermie
- Halluzination, Krämpfe.

Dopaminrezeptorantagonisten

Metoclopramid und **Domperidon** blockieren Dopaminrezeptoren (D_2) in der Area postrema und im Brechzentrum. Außerdem sind sie Agonisten an 5-HT_4-Rezeptoren (→ Kap. 3.) Sie werden bei **Erbrechen unterschiedlicher Ursachen** eingesetzt, sind jedoch nicht bei Kinetosen wirksam.
Beim Metoclopramid können als unerwünschte Wirkungen extrapyramidalmotorische Wirkungen auftreten: Dyskinesie und Parkinson-Syndrom.

> Übelkeit bei Parkinsonkranken: Therapie mit Domperidon, aber **niemals** mit Metoclopramid.

5-HT_3-Antagonisten

Auch Setrone geannnt. **Ondansetron, Granisetron** und **Tropisetron** blockieren 5-HT_3-Rezeptoren an den afferenten Vagusfasern und in der Area postrema (→ Kap. 3). Sie werden bei Übelkeit und Erbrechen bei **Chemotherapie, Strahlentherapie** und nach Operationen eingesetzt. Sie wirken besonders gut auf frühes Erbrechen nach einer Chemotherapie – v.a. mit **Cisplatin**, Dacarbazin, Dactinomycin, Cyclophosphamid – und werden mit Glukokortikoiden kombiniert, die gut auf das späte Erbrechen wirken.
Als unerwünschte Wirkungen können Kopfschmerzen und Obstipation auftreten.

NK_1-Rezeptorantagonist

Aprepitant ist ein selektiver hoch affiner Antagonist am Human-Substanz-P-Neurokinin-1(NK_1)-Rezeptor. Es dämpft den neuronalvermittelten Brechreiz. Angewandt wird es zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen bei einer **hoch emetogenen Chemotherapie**.

CHECK-UP

- ☐ Über welche Rezeptoren können antiemetische Wirkungen pharmakologisch genutzt werden? Nennen Sie jeweils einen Wirkstoff oder Wirkstoffklasse.

Ulkustherapeutika

Wirkstoffe

- **Protonenpumpenhemmer**: Omeprazol, Pantoprazol, Esomeprazol. Protonenpumpenhemmer enden typischerweise auf **-prazol**
- **H_2-Rezeptorantagonisten**: Cimetidin, Ranitidin, Famotidin. H_2-Rezeptorantagonisten enden typischerweise auf **-tidin**
- Antazida
- Prostaglandinderivate
- Sucralfat
- Muskarinrezeptorantagonisten.

Protonenpumpenhemmer, H_2-Rezeptorantagonisten

Wirkmechanismus

Protonenpumpenhemmer hemmen irreversibel die H^+-K^+-ATPase, über die Protonen (H^+) ins Magenlumen freigesetzt werden. Wirkstärke: > 90 % Hemmung der Säurebildung.
H_2-Rezeptorantagonisten sind kompetitive Antagonisten am H_2-Rezeptor der Belegzellen. Sie hemmen die histamininduzierte Säuresekretion. Wirkstärke: ca. 50 % Hemmung der Säurebildung.

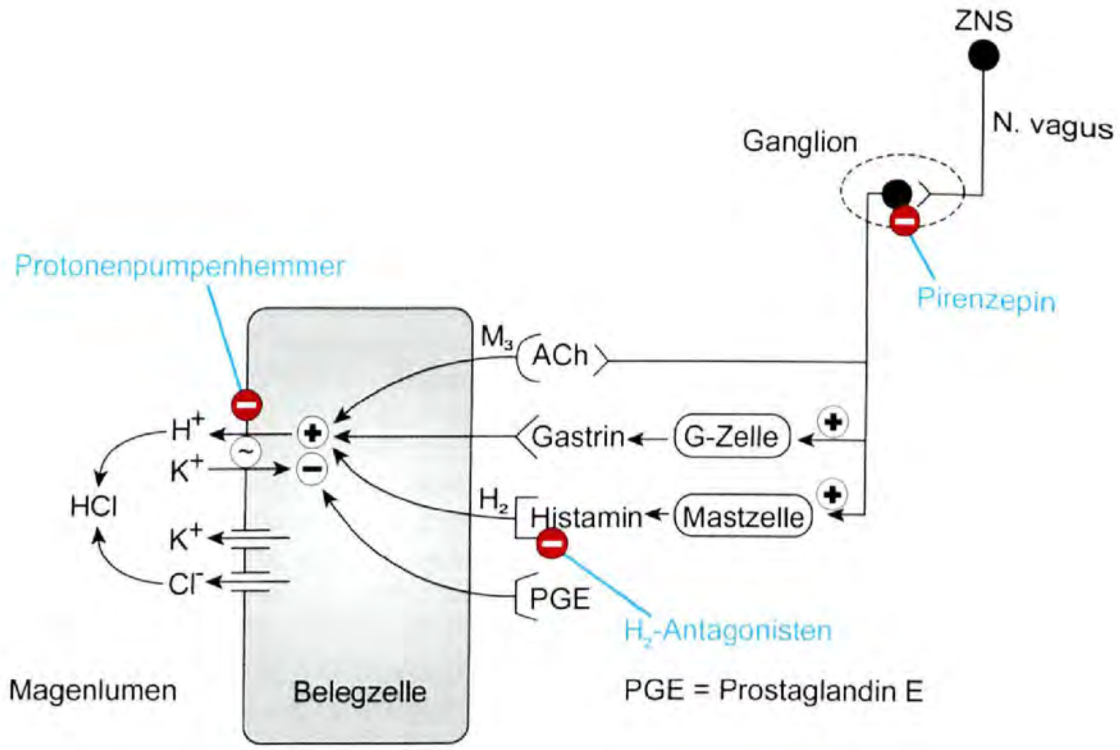


Abb. 10.1 Beeinflussung der Magensäuresekretion und Wirkmechanismus der Säuresekretionshemmer

Der Wirkmechanismus der Säuresekretionshemmer ist in der → Abbildung 10.1 dargestellt.

> Protonenpumpenhemmer sind die stärksten Säuresekretionshemmer.

Pharmakokinetik

Protonenpumpenhemmer sind **Prodrugs**. Sie sind **säurelabil** und werden in magensaftresistenter Arzneiform verabreicht. Nach enteraler Resorption gelangen sie über das Blut zu den **Belegzellen** des Magens. Sie erreichen die Canaliculi und werden erst dort durch den niedrigen pH-Wert zum **aktiven Metaboliten durch Protonierung** umgewandelt. Die Wirkung ist also vom sauren Milieu des Magens abhängig. Wegen der irreversiblen Hemmung der Protonenpumpe haben sie eine lange Wirkdauer, länger als die eigentliche HWZ.

- **Omeprazol hemmt Cytochrom P450.** Dadurch kann es zum verzögerten Abbau anderer Medikamente kommen
- Die Elimination erfolgt in der Leber durch Oxidation und Konjugation zu inaktiven Metaboliten.

Indikationen

- Ulkustherapie, Ulkusprophylaxe: Protonenpumpenhemmer stellen fast immer Mittel der 1. Wahl dar
- Refluxösophagitis und Gastritis
- Zollinger-Ellison-Syndrom.

Unerwünschte Wirkungen

- Bakterielle Besiedlung des Magens aufgrund der Säurereduktion: Gefahr von Atemwegsinfektionen
- H_2-Rezeptorantagonisten: Herzrhythmusstörungen
- Cimetidin: Gynäkomastie, Potenzstörungen.

■ Antazida

Magnesiumhydroxid ($Mg(OH)_2$) und Aluminiumhydroxid ($Al(OH)_3$) neutralisieren die Magensäure, z. B.: $Mg(OH)_2 + 2\ HCl \rightarrow MgCl_2 + 2\ H_2O$. Sie werden bei **Reizmagen, Refluxbeschwerden und Gastritis** angewandt. Meist wird dabei ein Gemisch aus beiden Substanzen verwendet, z. B. bei Magaldrat. **Vorteile**:

- Ausgleich der **laxierenden** Wirkung von Mg^{2+} durch die **obstipierende** Wirkung von Al^{3+}
- Optimierung der Wirkdauer: Mg^{2+} wirkt schnell, Al^{3+} wirkt lang anhaltend.

Wechselwirkungen: Antazida hemmen die Resorption von Tetrazyklinen und Eisenpräparaten aus dem Darm und vermindern so deren Wirksamkeit.

Antazida wurden früher wegen der phosphatsenkenden Wirkung bei Dialysepatienten eingesetzt. Allerdings reichern sich bei chronischer Anwendung resorbiertes Al^{3+} und Mg^{2+} insbesondere bei einer Niereninsuffizienz an und können unerwünschte Wirkungen verursachen.

Prostaglandinderivate

Misoprostol ist ein Prostaglandin-E_1-Derivat und besitzt protektive Effekte auf die Magenschleimhaut:

- Fördert Schleimbildung und Durchblutung
- Hemmt Säuresekretion.

Es ist zur **Ulkusprophylaxe** bei chronischer NSAID-Einnahme indiziert.

An unerwünschten Wirkungen können Diarrhö, Kopfschmerzen, Spasmen im Gastrointestinaltrakt und Uteruskontraktionen – keine Anwendung in der Schwangerschaft – auftreten.

Sucralfat

Sucralfat (Aluminium-Saccharose-Sulfat) fällt im sauren pH des Magens aus und bildet eine Schutzschicht über dem Ulkus und der entzündeten Schleimhaut. Angewandt wird es beim Ulkus und bei Refluxösophagitis.
Unerwünschte Wirkungen entstehen aufgrund der Aluminiumkomponente: Obstipation, Enzephalopathie.

Muskarinrezeptorantagonisten

Pirenzepin ist ein Antagonist an ganglionären muskarinergen M_1-Rezeptoren (→ Abb. 10.1). Es hemmt die parasympathische Stimulation der Säureproduktion im Magen. Wegen besser verträglicher Substanzen besteht kaum noch eine Indikation für Pirenzepin bei der Ulkustherapie.

CHECK-UP

- ☐ Mit welchen Substanzen können Sie die Magensäuresekretion am stärksten hemmen? Beschreiben Sie den Wirkmechanismus und nennen Sie typische Wirkstoffe?
- ☐ Über welche weiteren Mechanismen können Sie pharmakologisch den pH-Wert im Magen erhöhen? Nennen Sie jeweils dazugehörige Wirkstoffe.
- ☐ Wann ist Misoprostol indiziert und welche unerwünschten Wirkungen können auftreten?

Pharmakotherapie gastrointestinaler Erkrankungen

Ulkustherapie

Helicobacter-pylori-positives Ulkus

Die Eradikationstherapie ist eine Kombinationstherapie (Tripeltherapie) aus: Protonenpumpenhemmer + Clarithromycin + Amoxicillin oder Metronidazol.

- Therapiedauer: 7 Tage
- Erfolgsquote: > 90 %
- Alternative Therapie: Protonenpumpenhemmer + Tetrazyklin + Metronidazol + Bismutsalz. Bismutsalz wirkt antibakteriell gegen H. pylori.

Helicobacter-pylori-negatives Ulkus

- Säurehemmung mit **Protonenpumpenhemmer (1. Wahl)** oder H_2-Rezeptorantagonisten
- Bei **chronischer NSAID-Einnahme: Protonenpumpenhemmer**. Zur Ulkusprophylaxe eignet sich neben einem Protonenpumpenhemmer (1. Wahl) auch Misoprostol.

Refluxösophagitis

Die medikamentöse Therapie umfasst:

- **Säuresekretionshemmer** mit Protonenpumpenhemmer (1. Wahl) oder H_2-Rezeptorantagonist
- **Prokinetika** (Metoclopramid, Domperidon, → Kap. 3): beschleunigen die Nahrungspassage → Refluxneigung ↓.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Die Therapie der entzündlichen Darmerkrankungen wird stufenweise von lokal wirksamen Antiphlogistika zu systemischen Glukokortikoiden und Immunsuppressiva gesteigert.

5-Aminosalicylsäure (5-ASA, Mesalazin)

Lokal wirksames Antiphlogistikum, das u. a. eine Hemmung der Prostaglandin- und Leukotriensynthese bewirkt.

5-ASA wird bereits im Dünndarm resorbiert, die Wirkung ist jedoch erst weiter distal erwünscht. Deshalb wird entweder eine spezielle Galenik verwendet – magensaftresistente Mesalazintabletten – oder pharmakokinetisch veränderte Derivate eingesetzt, die erst im Dickdarm metabolisiert und dort wirksam werden: **Sulfasalazin** (Salazosulfapyridin. 5-ASA + Sulfapyridin), Olsalazin (2 Moleküle 5-ASA).

Glukokortikoide

Budesonid ist ein lokal wirksames Glukokortikoid und antiphlogistisch wirksam. Aufgrund eines hohen First-pass-Metabolismus in der Leber wird es nach oraler oder rektaler Anwendung nur im Darm wirksam ohne systemische unerwünschte Wirkungen.

Bei schweren Verläufen müssen systemisch wirksame Glukokortikoide eingesetzt werden, z. B. Prednisolon.

Immunsuppressiva

- Azathioprin, Ciclosporin A (→ Kap. 14)
- Biologika: Antikörper gegen Tumor-Nekrose-Faktor (TNF): Infliximab, Adalimumab (→ Kap. 14).

Morbus Crohn

Akuter Schub

- Lokal wirksame Glukokortikoide: Budesonid
- Sulfasalazin bei Kolonbefall
- Bei Versagen von Budesonid oder schweren Verläufen: Prednisolon.

Chronisch aktiver Verlauf

- Immunsuppressivum: Azathioprin
- Evtl. zusätzlich Glukokortikoide
- Ggf. bei Versagen der anderen Maßnahmen TNF-Antikörper Infliximab, Adalimumab.

Remissionserhaltung

- **Immunsuppressivum: Azathioprin**
- Ggf. zusätzlich niedrig dosierte Glukokortikoide.

Fisteln

- Antibiotikum: **Metronidazol**, Ciprofloxacin
- Immunsuppressivum: Infliximab.

Colitis ulcerosa

Akuter Schub

Stufentherapie:

- Leichter Schub:
  - 5-ASA p.o. oder bei distalem Befall rektal
  - Ggf. lokal wirksame Glukokortikoide: Budesonid
- Schwerer Schub:
  - systemische Glukokortikoide (Prednisolon) + 5-ASA
  - Immunsuppressivum (Ciclosporin) bei Kontraindikation gegen Glukokortikoide.

Chronisch-aktiver Verlauf

- Immunsuppressivum: Azathioprin
- Evtl. zusätzlich Glukokortikoide.

Remissionserhaltung

5-ASA.

Diarrhö

Wichtigste Maßnahme: **Rehydratation mit Substitution von Wasser, Glukose und Elektrolyten.**

Spezifische Maßnahmen:

- **Antibiotika nur bei schweren Verläufen** einer infektiösen Diarrhö: bei schlechtem AZ, hohem Alter. Ungezielte Soforttherapie: **Cotrimoxazol oder Gyrasehemmer** (Ciprofloxacin, → Kap. 18)
- Ionenaustauscher bei **chologener Diarrhö: Colestyramin oder Colestipol**
- Spasmolytikum bei gleichzeitig bestehenden Krämpfen: Buscopan (Muskarinrezeptorantagonist, → Kap. 2)
- Obstipierende Substanzen: Loperamid (Opioidrezeptoragonist, → Kap. 13). Loperamid darf nur bei nichtinfektiöser Diarrhö angewandt werden, da sonst die Ausscheidung der Erreger verzögert wird.

Tab. 10.1 Therapie der Emesis

Ätiologie	Therapie	Substanzklasse
Kinetose	**Scopolamin**	Muskarinrezeptorantagonist
	Dimenhydrinat, **Diphenhydramin**	H_1-Antagonist
Gastrointestinale Ursache	Metoclopramid, Domperidon	Dopaminrezeptorantagonist
Zytostatikainduziertes Erbrechen	**Ondansetron:** frühes Erbrechen	5-HT_3-Antagonist
	Dexamethason: spätes Erbrechen	Glukokortikoid
	Aprepitant: frühes + spätes Erbrechen	NK_1-Rezeptorantagonist
Zentrales Erbrechen	Phenothiazine, Metoclopramid, Domperidon	Dopaminrezeptorantagonist
Schwangerschaft	Möglichst keine Antiemetika	Ggf. Triflupromazin (Neuroleptikum)

Erbrechen

Unerwünschte Wirkungen von Antiemetika

- Muskarinrezeptorantagonisten: Müdigkeit, Mundtrockenheit
- H_1-Antagonisten: Müdigkeit
- Dopaminrezeptorantagonisten: Dyskinesie, Parkinson-Syndrom treten nur bei Metoclopramid auf, da es im Gegensatz zu Domperidon zentral wirksam ist
- 5-HT_3-Antagonisten: Kopfschmerzen, Obstipation
- NK_1-Rezeptorantagonist: Schluckauf, Obstipation, Transaminasenanstieg.

Divertikulose

Ballaststoff- und faserreiche Kost zusammen mit reichlich Flüssigkeit. Es kommen Füll- und Quellstoffe wie Leinsamen und Weizenkleie zur Stuhlregulation zum Einsatz.

Gallenkolik

Die medikamentöse Therapie der Gallenkolik umfasst Spasmolytika, Analgetika und ggf. Antibiotika.

Spasmolytika.

- **Nitroglyzerin** sublingual: schnell wirksam, Relaxation der glatten Muskulatur über eine vermehrte Freisetzung von NO
- **Buscopan** i.v. senkt rasch den Muskeltonus durch eine Blockade muskarinerger Rezeptoren (→ Kap. 2).

Analgetika.

- **Metamizol**: bei leichten kolikartigen Schmerzen, wirkt zugleich spasmolytisch. Unerwünschte Wirkungen: Blutdruckabfall bei i.v.-Gabe, selten Agranulozytose
- **Opioidanalgetika** werden bei einer schweren Gallenkolik in Kombination mit einem Spasmolytikum angewandt, um die spasmogene Wirkung der Opiate zu mindern. Bevorzugt wird Pethidin verwendet, da es überwiegend zentral analgetisch ist mit nur geringen peripheren Effekten auf den Muskeltonus des Gastrointestinaltrakts. Alternativ: Pentazosin (partieller Opioidrezeptoragonist, → Kap. 13).

Antibiotika.

- Bei V.a. begleitende Gallenwegsinfektion: Amoxicillin oder Ampicillin in Kombination mit einem Penicillinasehemmer
- Alternativ: Cephalosporine oder Co-trimoxazol
- Bei Anaerobierinfekten: Metronidazol.

Gallensalze. Die Gabe der Gallensalze Ursodesoxycholsäure oder Chenodesoxycholsäure reduziert die Lithogenität der Gallensäure und vermindert dadurch die Bildung der Gallensteine. Die erfolgreichste Maßnahme der Steinbeseitigung ist aber die chirurgische Cholezystektomie.

Akute Pankreatitis

Die medikamentöse Therapie der akuten Pankreatitis umfasst:

- **Säuresekretionshemmer**: Protonenpumpenhemmer, H_2-Antagonisten
- **Analgetika**: Pethidin, alternativ Pentazocin. Andere Opioidanalgetika sollten wegen der Gefahr von gastrointestinalen Spasmen inkl. Papillenspasmus gemieden werden (→ Kap. 13)

- Antibiotika mit breitem Wirkungsspektrum bei nekrotisierendem Verlauf: Cephalosporine der 3. Generation, Gyrasehemmer, bei Abszessen Metronidazol.

Therapie mit oralen Eisenpräparaten

Bei Eisenmangelanämien. Ursache des Eisenmangels sind meistens chronische Blutungen. Die Therapie erfolgt **oral mit zweiwertigem** Eisen (Fe^{2+}). Fe^{2+} wird besser resorbiert als dreiwertiges Eisen. Um die Oxidation von Fe^{2+} zu Fe^{3+} zu verhindern, nimmt man am besten gleichzeitig noch Vitamin C als Antioxidans ein. Fe^{3+} wird nur zur parenteralen Eisentherapie verwendet, wenn die orale Therapie nicht möglich ist. Es besteht die Gefahr der Eisenüberladung.

Als **Antidot** bei einer Eisenüberladung (sekundäre Hämochromatose) dient Desferoxamin, das Eisen bindet und das dann renal ausgeschieden wird.

CHECK-UP

- ☐ Wie behandeln Sie einen Patienten mit einem H.-p.-positivem Ulkus?
- ☐ Sie empfehlen einer Patientin mit mehrfachen akuten Schüben eines Morbus Crohn, die unter Prednisolon abgeklungen waren, eine Remissionserhaltungstherapie. Welches Medikament kommt dafür als erstes infrage? Im weiteren Verlauf treten Fisteln auf, die Sie medikamentös behandeln wollen. Womit?
- ☐ Welches Analgetikum würden Sie bei einer Gallenkolik zuerst geben?
- ☐ Nennen Sie für jede Ursache der Emesis das am besten geeignete Antiemetikum: Kinetose, gastrointestinales Erbrechen, zytostatikainduzierte Emesis, Hyperemesis gravidarum.

11 Diabetes mellitus

Insulin

Wirkstoffe

Insulinpräparate unterscheiden sich im Wirkungsbeginn und der Wirkdauer, um den prandialen Bedarf – kurz wirksame Präparate – und den Basisbedarf – lang wirksame Präparate – abdecken zu können.

Kurz wirksame Insuline. Normalinsulin und die Insulin-Analoga Insulin lispro, Insulin aspart, Insulin glulisin.

Lang wirksame Insuline. NPH-Insulin und die Insulin-Analoga Insulin glargin, Insulin detemir.

Wirkmechanismus und Wirkungen

Insulinpräparate ersetzen die Wirkung von endogenem Insulin. Endogenes Insulin hat eine Halbwertszeit von 5 min und

- Wirkt hauptsächlich auf Leber, Muskulatur und Fettgewebe
- Bindet dort an membranständige Insulinrezeptoren (Tyrosinkinaserezeptoren)
- Steigert u. a. die Synthese von Glykogen, Proteinen und Fettsäuren und hemmt deren Abbau
- Fördert die Glukoseaufnahme in Fett- und Muskelzellen.

Es bewirkt dadurch eine

- Senkung des Blutglukosespiegels und des Fettsäurespiegels
- Steigerung der Proteinsynthese.

Indikationen

Die klassische Indikation ist ein **absoluter Insulinmangel** bei Diabetes mellitus Typ 1 und beim fortgeschrittenen Typ 2 im Rahmen einer subkutanen Insulin-Langzeittherapie.
Normalinsulin wird außerdem bei akuten **hyperglykämischen Stoffwechselentgleisungen** (i.v.) angewandt. Eine weitere Indikation ist eine lebensbedrohliche **Hyperkaliämie**: Als Insulin-Glukose-Infusion fördert Insulin die Aufnahme von Glukose in die Zelle. Gleichzeitig gelangt Kalium in die Zelle.

Anwendung

Normalinsulin. Syn.: Humaninsulin, Altinsulin.

- Kurz wirksam, verzögerter Wirkungseintritt
- Die Insulinmoleküle liegen als Hexamere vor, die nach der subkutanen Injektion erst in Monomere dissoziieren müssen → Spritz-Ess-Abstand notwendig
- Anwendung:
  - Vor den Mahlzeiten s.c.
  - Bei akuten Stoffwechselentgleisungen i.v.

Insulin-Analoga. Insulin lispro, Insulin aspart, Insulin glulisin.

- Kurz wirksam, quasi sofort wirksam
- Sind gentechnisch hergestellt. Durch Austausch bestimmter Aminosäuren im Insulin bilden sich viel schneller Monomere → praktisch sofortiger Wirkungseintritt. Daher ist kein Spritz-Ess-Abstand notwendig
- Anwendung: vor den Mahlzeiten s.c.

Verzögerungsinsuline.

- Lang wirksam, verzögerter Wirkungseintritt. Die lange Wirkdauer ist bedingt:
  - Durch Zusatz von Protamin (Neutrales Protamin-Insulin Hagedorn = NPH-Insulin): verzögerte Resorption
  - Durch gentechnische Modifkationen des Insulins bei den Insulin-Analoga:
    - Insulin glargin: bildet langsam resorbierbare Präzipitate
    - Insulin detemir: bindet an Albumin im Gewebe und im Blut
- Anwendung: zur Abdeckung des basalen Insulinbedarfs s.c.

Tab. 11.1 Pharmakokinetik verschiedener Insulinpräparate

Insulin	Wirkungseintritt	Wirkungsmaximum	Wirkdauer
Normalinsulin	**15–30 min**	**2–3 h**	**5–7 h**
Insulin aspart, lispro, glulisin	**< 10 min**	**½–1 h**	**4 h**
NPH-Insulin	**1–3 h**	**6–10 h**	**Bis 12 h**
Insulin detemir, glargin	**2–4 h**	**10–14 h**	**20 h (detemir) > 24 h (glargin)**

Pharmakokinetik

Insulin steht seit Kurzem auch zur inhalativen Anwendung zur Verfügung. Das Wirkprofil ist mit den sehr kurz wirkenden Insulin-Analoga vergleichbar. Allerdings sind bis zu 10-fach höhere Dosen notwendig.
Indikationen: Typ-1- und Typ-2-Diabetes mellitus.
Kontraindikationen: schwere Lungenerkrankungen, Rauchen.
Langzeiterfahrungen fehlen.

Unerwünschte Wirkungen

- **Hypoglykämie**: z. B. bei fehlender Nahrungsaufnahme nach Injektion, verstärkter körperlicher Aktivität, falsche Berechnung der Insulineinheiten, Alkoholaufnahme
- Lipodystrophie an Injektionsstelle
- Allergische Reaktionen
- Insulinresistenz
- **Morgendliche Hyperglykämie.** Ursachen:
  - Bei einmaliger morgendlicher Injektion eines Verzögerungsinsulins ist evtl. die Wirkung zu kurz. Therapie: Injektion des Verzögerungsinsulins morgens und abends
  - Abendliche Dosis zu hoch → nächtliche Hypoglykämie → morgendliche reaktive Hyperglykämie, sog. Somogyi-Effekt. Therapie: abendliche Dosis reduzieren
  - **Erhöhter nächtlicher Insulinbedarf durch Wachstumshormon,** insbesondere bei Jugendlichen, sog. **Dawn-Phänomen.** Therapie: Erhöhen der abendlichen Dosis des Verzögerungsinsulins oder Einsatz einer Insulinpumpe.

CHECK-UP

- ☐ Beschreiben Sie die Pharmakokinetik verschiedener Insuline, die zur Therapie des Diabetes mellitus angewandt werden.
- ☐ Nennen sie wichtige unerwünschte Wirkungen unter einer Insulintherapie.

Orale Antidiabetika

Wirkstoffe

- Biguanide: Metformin
- Sulfonylharnstoffe: Glibenclamid, Tolbutamid, Glimepirid
- Sulfonylharnstoff-Analoga (auch Glinide genannt): Repaglinid
- PPARγ-Agonisten (Syn.: Thiazolidindione, Glitazone): Pioglitazon
- α-Glukosidase-Hemmstoffe: Acarbose, Miglitol.

Wirkmechanismus und Anwendung

Bei einem relativem Insulinmangel (Diabetes mellitus Typ 2) kann durch orale Antidiabetika

- Die Insulinsekretion des Pankreas gesteigert werden: Sulfonylharnstoffe und -analoga
- In der Peripherie die Ansprechbarkeit auf Insulin gebessert werden: Biguanide, Glitazone
- Die intestinale Glukoseresorption vermindert werden: Biguanide, α-Glucosidase-Hemmstoffe.

Biguanide

Metformin wirkt antidiabetisch durch:

- **Hemmung der hepatischen Glukosefreisetzung**, vor allem durch Hemmung der Gluconeogenese
- Verbesserung der Glukoseaufnahme in die Muskulatur, nicht aber ins Fettgewebe → Gewichtsreduktion
- Verminderung der intestinalen Glukoseresorption
- Weitere Effekte: VLDL ↓, HDL ↑, antithrombotische Wirkung.

Metformin vermindert die Insulinresistenz vorwiegend in der Leber und zusätzlich in der Muskulatur. Es verursacht **keine Hypoglykämie**.

Indikation

1. Wahl zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2.

Pharmakokinetik

Unverändert renale Elimination, daher Akkumulation bei Niereninsuffizienz.

Unerwünschte Wirkungen

- Zu Beginn der Therapie treten häufig gastrointestinale Beschwerden auf: einschleichend dosieren
- Die wichtigste unerwünschte Wirkung ist das Auftreten einer **Laktatazidose** (Letalität 50 %).

Kontraindikationen

- Alle azidotischen oder hypoxischen Zustände wie Herz-, Leber-, Niereninsuffizienz, respiratorische Insuffizienz, hohes Alter (Kreatinin ↑), Alkoholismus
- Schwangerschaft.

Außerdem:

- Keine Anwendung perioperativ: 48 h vor einer Operation muss Metformin abgesetzt werden, bei Bedarf dann Insulingabe
- Absetzen vor Gabe jodhaltiger Kontrastmittel bei radiologischen Untersuchungen: Gefahr einer Niereninsuffizienz.

> Wegen der Gefahr einer Laktatazidose (Letalität 50 %) müssen die Kontraindikationen unbedingt beachtet werden.

■ Sulfonylharnstoffe und -analoga

Sulfonylharnstoffe und -analoga **hemmen den ATP-abhängigen Kaliumkanal der β-Zelle** (→ Abb. 11.1). Dadurch steigt intrazellulär die Kaliumkonzentration an. Es kommt zur Depolarisation der Zelle, wodurch sich Kalziumkanäle öffnen. Kalzium steigt intrazellulär an und bewirkt die Exozytose von Insulingranula: Steigerung der Insulinsekretion → Blutzuckerspiegel ↓.

> Achtung IMPP-Stolperfalle: Sulfonylharnstoffe und -analoga **hemmen** Kaliumkanäle (Diabetestherapie). Minoxidil und Diazoxid **öffnen** Kaliumkanäle (Blutdrucktherapie, → Kap. 5).

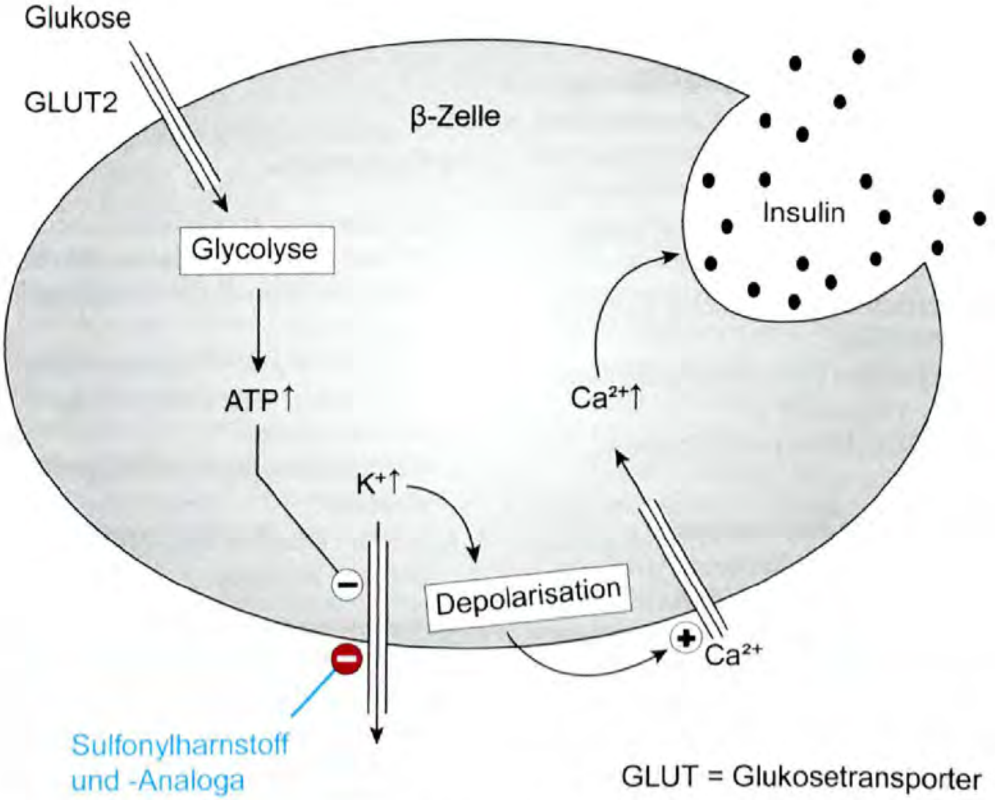


Abb. 11.1 Regulation der Insulinsekretion in der β-Zelle und Angriffspunkt der Sulfonylharnstoffe und -analoga

Indikation

Diabetes mellitus Typ 2:

- Zur Monotherapie, wenn Metformin kontraindiziert ist
- Zur Kombinationstherapie bei unzureichender Blutzuckereinstellung unter Metformin.

Pharmakokinetik

Die Substanzen unterscheiden sich in ihrer Wirkdauer:

- Lang wirksam: Glibenclamid
- Kurz wirksam: Glimepirid, Tolbutamid
- Schnell und kurz wirksam: Repaglinid.

Die Plasmaeiweißbindung ist hoch. Die Elimination erfolgt in Form von Metaboliten, wobei die Metaboliten z. T. noch wirksam sind.

> Aufgrund der hohen Plasmaeiweißbindung und Metabolismus können viele Medikamenteninteraktionen auftreten:
> - Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung mit **Gefahr der Hypoglykämie**: Alkohol, β-Blocker, ASS, Cumarine
> - Abschwächung der Wirkung mit **Gefahr der Hyperglykämie**: Glukokortikoide, Thiaziddiuretika, Schilddrüsenhormone.

Unerwünschte Wirkungen

- **Hypoglykämie**
- **Hyperinsulinämie und Gewichtszunahme**
- Gastrointestinale Störungen
- Selten allergische Reaktionen. Kreuzallergie mit Sulfonamidantibiotika und Thiaziddiuretika wegen chemischer Verwandtschaft möglich.

> Sulfonylharnstoffe und -analoga **erhöhen die Insulinsekretion**. Diese Wirkung ist unabhängig vom Blutglukosespiegel, sodass die Substanzen die Insulinsekretion auch steigern, wenn eine Normo- oder Hypoglykämie besteht. Dadurch können unter einer Therapie **schwere Hypoglykämien** auftreten.

Kontraindikationen

- Diabetes mellitus Typ 1
- Alle akuten diabetischen Stoffwechselentgleisungen
- Schwangerschaft, Stillzeit, schwere Niereninsuffizienz, perioperativ.

PPARγ-Agonisten

PPARγ-Agonisten – Syn.: Thiazolidindione, Glitazone – sind Agonisten am Kernrezeptor PPARγ (Peroxisomen-Proliferator-aktivierter Rezeptor vom γ-Subtyp). Der wichtigste Angriffspunkt ist die **Fettzelle**, deren **Proteinsynthese** so **verändert** wird, dass mehr Triglyzeride gespeichert und weniger hyperglykämiefördernde Proteine abgegeben werden.
Wirkstoffe: Rosiglitazon und Pioglitazon.
Ihre Wirkungen umfassen:

- Senkung des Blutglukose-, Insulin- und Triglyzeridspiegels
- HDL ↑, freie Fettsäuren ↓.

> PPARγ-Agonisten **vermindern die periphere Insulinresistenz** und verbessern die Glukoseverwertung. Sie werden deshalb auch als Insulinsensitizer bezeichnet. Sie erhöhen nicht die Insulinsekretion und verursachen **keine Hypoglykämie**. Ihre Wirkung tritt erst nach ca. 8 Wochen ein.

Indikation

Diabetes mellitus Typ 2:

- Zur Monotherapie, wenn Metformin kontraindiziert ist
- Zur Kombinationstherapie bei unzureichender Blutzuckereinstellung unter Metformin oder Sulfonylharnstoff.

Unerwünschte Wirkungen

- Erhöhung des Plasmavolumens: Ödeme, Anämie, Herzinsuffizienz
- **Gewichtszunahme**
- Wegen gehäufter kardiovaskulärer Nebenwirkungen inklusive akuten Koronarsyndromen wurde der bisher verfügbare zweite PPARγ-Agonist Rosiglitazon im November 2010 in Deutschland vom Markt genommen.

Kontraindikationen

- Diabetes mellitus Typ 1
- Herz-, Leber-, Niereninsuffizienz
- Schwangerschaft, Stillzeit.

α-Glukosidase-Hemmstoffe

Durch Hemmung der intestinalen α-Glukosidase wird der Abbau von Stärke und Saccharose vermindert: Glukoseresorption ↓ und postprandiale Blutzuckerspitzen flachen ab.

Indikation

Acarbose und Miglitol sind zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 und 2 geeignet, werden aber bevorzugt bei Typ-2-Diabetikern eingesetzt. Sie dienen insbesondere zur Behandlung der postprandialen Hyperglykämie.

Pharmakokinetik

Acarbose wird praktisch nicht intestinal resorbiert. Miglitol wird im Darm resorbiert und unverändert renal ausgeschieden, hat aber keine systemischen Effekte.

Unerwünschte Wirkungen

Meteorismus und Diarrhö: einschleichend dosieren!

CHECK-UP

- [ ] Erläutern Sie den blutzuckersenkenden Wirkmechanismus oraler Antidiabetika. Welche davon greifen in den pathophysiologischen Mechanismus des Diabetes mellitus Typ 2 ein, d. h. verbessern die Insulinresistenz?
- [ ] Nennen Sie Kontraindikationen von Metformin. Warum ist eine Beachtung dieser Kontraindikationen sehr wichtig?

Pharmakotherapie des Diabetes mellitus

Diabetes mellitus Typ 1

Absolut insulinpflichtig – keine Anwendung von oralen Antidiabetika!
Bei Typ-1-Diabetikern werden folgende Insulintherapien durchgeführt:

- Intensivierte konventionelle Insulintherapie
- Insulinpumpentherapie.

Intensivierte konventionelle Insulintherapie

Standardtherapie bei Typ-1-Diabetikern. Entspricht dem Basis-Bolus-Prinzip: „Patient spritzt, wenn er isst". Das Auftreten von diabetischen Spätschäden wird gegenüber der konventionellen Insulintherapie – festes Spritzschema wie bei Typ-2-Diabetikern – verzögert und die Flexibilität des Patienten erhöht.
Der **Insulinbedarf** (in Insulineinheiten = IE) wird unterteilt in:

- Basalen Bedarf (Ruhestoffwechsel): ca. 0,7–1,0 IE/h
- Prandialen Bedarf (Senkung alimentärer Blutzuckerspitzen): ca. 1,0–1,5 IE/10 g Kohlenhydrate. Prandialer Bedarf ist abhängig von der Tageszeit:
  - Morgens 1–2 IE/10 g (also höherer Insulinbedarf)
  - Mittags 0,5–1 IE/10 g (also niedrigerer Insulinbedarf)
  - Abends 1–1,5 IE/10 g.

Der basale Bedarf wird mit einem lang wirksamen Insulin abgedeckt:

- 2–3 Injektionen von NPH-Insulin oder
- 1–2 Injektionen von Insulin detemir oder
- 1 Injektion von Insulin glargin.

Der prandiale Bedarf wird vor jeder Mahlzeit mit einem kurz wirksamen Insulin abgedeckt (Normalinsulin, Insulin lispro, Insulin aspart oder Insulin glulisin). Für die Berechnung der Bolusdosis wird der aktuell gemessen Blutzuckerwert und die Menge der vorgesehenen Kohlenhydrataufnahme berücksichtigt.

Beispiel einer intensivierten konventionellen Insulintherapie für einen 70 kg schweren Patienten (→ Tab. 11.2). Berechneter Insulinbedarf:

- Basal: ≈ 24 IE (1 IE/h)
- Prandial: ≈ 24 IE bei 3 Hauptmahlzeiten.

Insulinpumpentherapie

Für eine kontinuierliche Insulintherapie können Insulinpumpen angewandt werden. Sie infundieren kontinuierlich die basale Insulinmenge subkutan. Zusätzlich stellt der Patient vor jeder Mahlzeit über die Pumpe die Bolusinjektion ein. Also liegt auch hier das Basis-Bolus-Prinzip vor. Es werden aber nur kurz wirkende Insuline verwendet, d. h. Normalinsulin oder kurz wirkende Insulinanaloga, aber keine Verzögerungsinsuli-

Tab. 11.2 Klinisches Beispiel einer intensivierten konventionellen Insulintherapie

Tageszeit	Basal: 24 IE lang wirksames Insulin, z. B. Insulin glargin	Bolus: 24 IE kurz wirksames Insulin, z. B. Insulin lispro	
morgens	–	10 IE	In Abhängigkeit von Tageszeit, Kohlenhydratmenge, aktuellem Blutzuckerwert, körperlicher Aktivität
Mittags	–	8 IE	
Abends	–	6 IE	
Nachts	24 IE	–	

ne. Die Insulinpumpentherapie ist mit einer verminderten Hypoglykämierate und besseren Flexibilität des Patienten verbunden, erfordert aber eine intensive Schulung.
Indiziert ist die Insulinpumpentherapie z. B.:

- In der Schwangerschaft
- Bei Patienten mit einem hohen HbA_{1c}-Wert unter der intensivierten konventionellen Therapie
- Bei ausgeprägtem Dawn-Phänomen
- Bei Hypoglykämieneigung.

Diabetes mellitus Typ 2

Greifen Allgemeinmaßnahmen nicht, so erfolgt eine Therapie mit oralen Antidiabetika. Der HbA_{1c}-Zielbereich liegt bei < 6,5 %.
Erste Wahl stellt **Metformin** dar, insofern keine Kontraindikationen vorliegen. Die Vorteile von Metformin liegen darin, dass es:

- Die Insulinresistenz mindert: pathophysiologisch orientierte Therapie
- Die Gewichtsabnahme fördert
- Das metabolische Syndrom günstig beeinflusst
- Keine Hypoglykämien auftreten
- Das Auftreten von makrovaskulären Komplikationen reduziert.

Bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen Metformin kann die Therapie mit einem **α-Glukosidase-Hemmstoff, Sulfonylharnstoff** oder **PPARγ-Agonisten** begonnen werden.
Bei unzureichender Wirkung eines Wirkstoffs, kann eine Kombination erfolgen, bevorzugt sollte Metformin Bestandteil einer Kombinationstherapie sein.
Bei Versagen einer oralen Therapie erfolgt eine **Insulintherapie**. Es gibt drei Möglichkeiten:

- **Kombinationstherapie von Insulin mit einem oralem Antidiabetikum**: Bevorzugt wird ein lang wirksames Insulin, meist NPH-Insulin, abends gespritzt und zusätzlich p.o. mit Metformin oder einem Sulfonylharnstoff behandelt
- **Konventionelle Insulintherapie**:
  - Insulin wird meist zweimal täglich gespritzt: ⅔ der Dosis morgens und ⅓ der Dosis abends
  - Üblicherweise als Mischinsulin, z. B. 25–30 % Normalinsulin + 70–75 % NPH-Insulin
  - Es ist ein geregelter Tagesablauf mit festen Spritz- und Esszeiten notwendig und kohlenhydratreichen Zwischenmahlzeiten
  - Die Flexibilität des Patienten ist deutlich eingeschränkt
- **Intensivierte konventionelle Insulintherapie.**

Neue Substanzen in der Therapie des Typ-2-Diabetes:

- **Exenatide**: Inkretinmimetikum, das den Rezeptor von Glucagon like peptide 1 (GLP-1) stimuliert
  - GLP-1 fördert die Insulinsekretion bei Nahrungsaufnahme und hemmt die Glukagonfreisetzung
  - Exenatide erhöht glukoseabhängig die Sekretion von Insulin. Es wirkt also nicht bei Normoglykämie und bewirkt keine Hypoglykämie
  - Anwendung: subkutan bei Typ-2-Diabetikern
- **DPP-4-Inhibitoren** (Siltagliptin, Vildagliptin): hemmt die Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4). Dieses Enzym bewirkt einen schnellen Abbau der Inkretine, z. B. von GLP-1:
  - Damit steigern DPP-4-Inhibitoren ebenfalls die glukoseabhängige Insulinsekretion ohne Hypoglykämierisiko
  - Anwendung: orale Antidiabetika bei Typ-2-Diabetikern.

Diabetes mellitus in der Schwangerschaft

In der Schwangerschaft muss die antidiabetische Therapie mit Insulin erfolgen, orale Antidiabetika sind kontraindiziert. Wegen des erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos für Mutter und Kind ist eine optimale Einstellung des Blutzuckers notwendig. Dafür eignet sich die **intensivierte konventionelle Insulintherapie** oder die **Insulinpumpentherapie**.

Während der Schwangerschaft ändert sich die Insulinempfindlichkeit, die Insulindosis muss dementsprechend angepasst werden.

- 1.–2. Trimenon: Insulinsensitivität ↑: Dosis reduzieren, sonst droht Hypoglykämie
- 2.–3. Trimenon: Insulinsensitivität ↓: Dosis erhöhen, sonst droht Hyperglykämie
- Postpartal/Stillperiode: Insulinsensitivität ↑: Dosis reduzieren.

Hyperglykämie

> Höchste Priorität bei einer Hyperglykämie hat der Ausgleich der intrazellulären Dehydratation, möglichst mit isotoner Kochsalzlösung.

- **Flüssigkeitssubstitution**, z. B. 0,9-prozentiges NaCl: Es können bis zu 6 l in den ersten 12–24 h notwendig sein. Kontrolle des zentralvenösen Drucks
- Langsame Senkung des Blutzuckers mit **Normalinsulin i.v.**:
  - Initial ca. 3–5 IE als Bolus
  - Dann kontinuierlich ca. 3–6 IE/h bis der Blutzucker ≈ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) beträgt
  - Der Blutzucker soll wegen der Gefahr eines Hirnödems um nicht mehr als 100 mg/dl pro Stunde (5,6 mmol/l) gesenkt werden
- **Kaliumsubstitution:** Da Kalium gemeinsam mit Glukose in die Zelle gelangt, führt eine Insulininfusion zur Hypokaliämie.

> 1 IE Insulin senkt den Blutzucker um ca. 30 mg/dl (1,7 mmol/l) bei einem Ausgangsblutzucker < 300 mg/dl (16,7 mmol/l).

Hypoglykämie

> 10 g Traubenzucker heben den Blutzucker um ca. 40 mg/dl (2,2 mmol/l).

Leichte Hypoglykämie. **Traubenzucker** (reine Glukose) p.o.

Schwere Hypoglykämie mit Bewusstlosigkeit:
- 50–100 ml **40-prozentige Glukose i.v.** **Cave:** Venenreizung
- Danach 5-prozentige Glukose i.v.
- Angehörige von Diabetikern können im Notfall 1 mg Glukagon i.m. spritzen. Glukagon steigert die Glykogenolyse und Glukoneogenese in der Leber und hemmt die Glykogensynthese und Glycolyse: Blutzucker ↑. Glukagon wirkt aber nur, wenn die Glykogenreserven noch nicht aufgebraucht sind.

CHECK-UP

- ☐ Nennen Sie die Prinzipien der medikamentösen Therapie des Diabetes mellitus Typ 1.
- ☐ Nennen Sie die Prinzipien der medikamentösen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2.
- ☐ Wie behandeln Sie eine schwere Hyperglykämie?

12 Schilddrüse, Fettstoffwechsel, Gicht, Osteoporose

Schilddrüsentherapeutika

Wirkstoffe

- **Schilddrüsenhormone**
- **Jodid**
- **Thyreostatika**:
  - Schwefelhaltige Thyreostatika: Propylthiouracil (PTU), Thiamazol, Carbimazol
  - Weitere Thyreostatika: Perchlorat, hoch dosiertes Jodid, Lithium, Radiojod.

Schilddrüsenhormone

Steigern den Grundumsatz.

- Glukoneogenese ↑, Glykogenolyse ↑, Lipolyse ↑
- Thermogenese ↑, Aktivität der Na^+-K^+-ATPase ↑, O_2-Verbrauch ↑
- Wachstumshormone ↑, Knochenwachstum ↑, ZNS-Entwicklung ↑
- Verstärkung der Wirkung von Katecholaminen: β-Rezeptorzahl ↑.

T_3 (Trijodthyronin) ist ca. 5× stärker wirksam als T_4 (Thyroxin), besitzt jedoch nur eine Halbwertszeit von 1 d. Deshalb wird **zur Therapie L-Thyroxin (Levothyroxin) bevorzugt** mit einer HWZ von einer Woche. T_4 wird in der Peripherie zum wirksameren T_3 dejodiert.

Indikationen

- **Hypothyreose**
- Rezidivprophylaxe nach Strumaoperation
- Struma diffusa ohne Autonomie
- Z.n. Thyreoidektomie bei Schilddrüsenkarzinom: in TSH-suppressiver Dosierung, um jeglichen Wachstumsstimulus von TSH auf maligne Zellen zu unterdrücken.

Pharmakokinetik

Schilddrüsenhormone haben eine gute orale Bioverfügbarkeit.

Unerwünschte Wirkungen

Treten bei Überdosierung (Hyperthyreosis factitia) auf und entsprechen den Symptomen einer Hyperthyreose:

- Tremor, Schlaflosigkeit
- Gewichtsverlust, Schwitzen
- Palpitationen, Sinustachykardie, Vorhofflimmern, Angina pectoris
- Osteoporose
- Hyperglykämie.

Jodid

Wird zur Synthese der Schilddrüsenhormone benötigt.

Indikationen

- **Struma diffusa**
- **Strumaprophylaxe** bei:
  - Jungen Patienten
  - In der Schwangerschaft
  - Nach Strumaoperation
- In hoher Dosierung wirkt es kurzfristig als Thyreostatikum
- Hoch dosiert kann es bei radioaktiven Unfällen die Anreicherung von radioaktivem Jod in der Schilddrüse vermindern.

Kontraindikationen

- Hyperthyreose
- Autonomie
- Autoimmunthyreoiditis: Jod hat einen stimulierenden Einfluss auf die Autoimmunität der Schilddrüse.

Schwefelhaltige Thyreostatika

Propylthiouracil (PTU), Thiamazol und Carbimazol (Prodrug vom Thiamazol) sind schwefelhaltige Thyreostatika. Sie **hemmen die Peroxidase** und dadurch die Oxidation von Jodid und dessen Einbau an Tyrosinreste des Thyreoglobulins (Jodisationshemmung, → Abb. 12.1). Propylthiouracil hemmt zusätzlich noch die Dejodierung von T_4 zu T_3 in der Peripherie.

Indikationen

- Hyperthyreose bei Morbus Basedow
- Hyperthyreose bei Schilddrüsenautonomie
- Vor einer Struma-OP zur Einstellung einer Euthyreose
- Zu Beginn einer Radiojodtherapie zur Einstellung einer Euthyreose, da die Wirkung der Radiojodtherapie erst nach mehreren Wochen einsetzt.

Gelegentlich erfolgt eine Kombination von Thyreostatika mit L-Thyroxin zur Stabilisierung der Stoffwechsellage und Vermeidung eines Strumawachstums.

Pharmakokinetik

Da die Neusynthese der Hormone gehemmt wird, kann die Wirkung der Thyreostatika mit ca. einer Woche Latenz erst **verzögert eintre-**

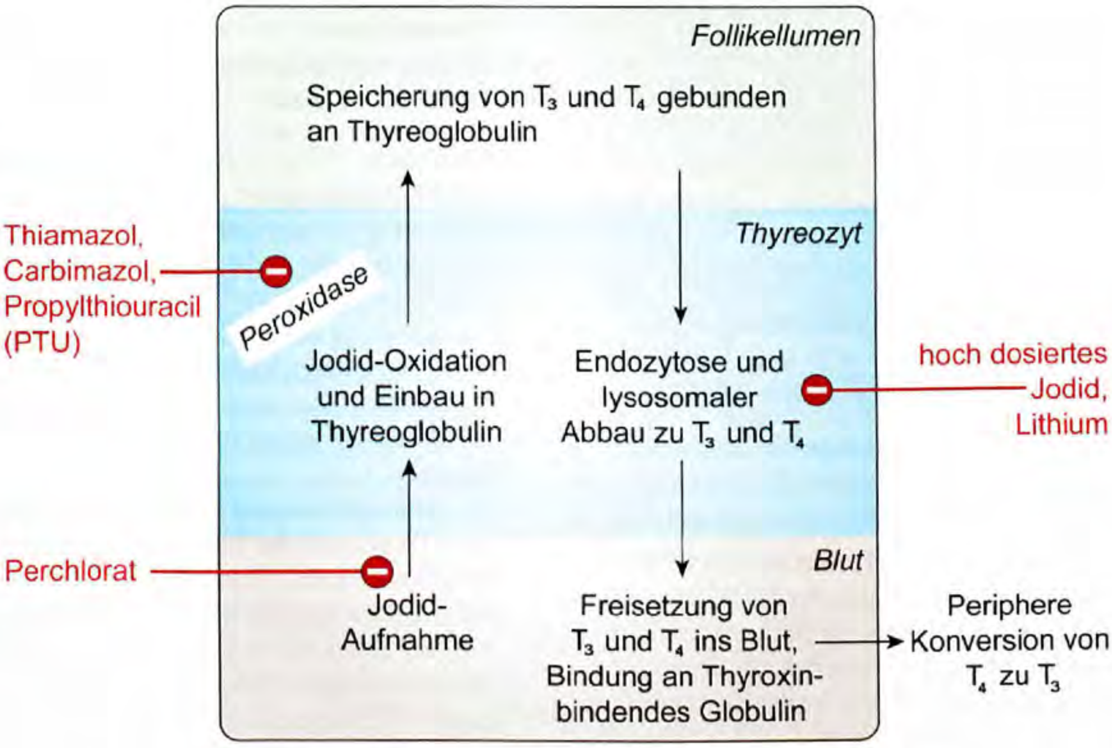


Abb. 12.1 Vereinfachte Darstellung der Synthese von Schilddrüsenhormonen in Thyreozyten und Angriffspunkte von Thyreostatika [V 485]

ten. Thiamazol hat im Vergleich zum Propylthiouracil die längere HWZ und stärkere Wirkung.

Thyreostatika sind **plazentagängig** im Gegensatz zum L-Thyroxin. Wenn eine thyreostatische Therapie in der Schwangerschaft notwendig ist, muss in möglichst niedriger Dosierung behandelt werden und ohne Kombination von L-Thyroxin, sonst besteht die Gefahr, dass sich beim Fetus eine Hypothyreose ausbildet.

Unerwünschte Wirkungen

- **Allergische Reaktionen, Cholestase**
- Selten, aber gefährlichste Nebenwirkung: **Agranulozytose**. Deshalb Kontrolle des Blutbilds notwendig. Der Patient muss auf mögliche Symptome einer Agranulozytose hingewiesen werden: Fieber, Infekte der oberen Luftwege, Halsschmerzen
- Weitere seltene unerwünschte Wirkungen sind Thrombozytopenie und Geschmacksstörungen.

Perchlorat

Hemmt kompetitiv die **Jodidaufnahme** in Thyreozyten (Jodinationshemmer, → Abb. 12.1). Deshalb wird es **prophylaktisch** bei Patienten eingesetzt, bei denen **jodhaltige Kontrastmittel** angewandt werden müssen und die Gefahr besteht, eine thyreotoxische Krise auszulösen, z. B. bei lang bestehender Jodmangelstruma. Ansonsten kann es als Alternative bei Unverträglichkeit der o. g. Thyreostatika eingesetzt werden. Auch beim Perchlorat besteht die Gefahr einer Agranulozytose als unerwünschte Wirkung.

Hoch dosiertes Jodid

Bei Dosierung > 5 mg/d: hemmt Jodid die Freisetzung von T_3/T_4 (→ Abb. 12.1).
Die Wirkung tritt viel schneller ein – innerhalb von 24 h – als bei Thyreostatika, hält aber nur 1–2 Wochen an. Anschließend kann sich sogar eine Hyperthyreose entwickeln.
Die Indikation liegt in der **präoperativen Behandlung einer Hyperthyreose** mit dem Ziel der Euthyreose und verbesserten Operabilität.

Eine Schilddrüsenoperation sollte immer im euthyreoten Zustand erfolgen. Der Patient wird deshalb mit Thyreostatika behandelt. Zusätzlich kann hoch dosiertes Jodid über 5–10 Tage präoperativ gegeben werden („Plummerung").

Lithium

Vermindert die Hormonfreisetzung aus der Schilddrüse (→ Abb. 12.1). Es kann bei einer **jodinduzierten thyreotoxischen Krise** angewandt werden.

Radiojod

^{131}J ist ein β- (90 %) und γ-Strahler (10 %). Es wird wie normales Jodid in der Schilddrüse gespeichert und führt beim Zerfall zu einer Zerstörung des Gewebes → Verkleinerung der Schilddrüse, Verminderung der Hormonsynthese. Die Halbwertszeit beträgt 8 Tage.
Unerwünschte Wirkungen sind:

- Bestrahlungsthyreoiditis
- Hypothyreose
- **Gastritis und Sialadenitis** (Entzündung der Speicheldrüsen).

Das Risiko für genetische Schäden oder ein Karzinom ist nicht erhöht.

Indikationen. Eine wichtige Indikation ist die **Schilddrüsenautonomie**: Besteht eine Hyperthyreose aufgrund eines autonomen Areals, so ist TSH supprimiert und die Jodaufnahme in der Schilddrüse unterdrückt. ^{131}J reichert sich dann TSH-unabhängig nur im Adenom an → relativ selektive Zerstörung des Adenoms.
Weitere Indikationen sind:

- Rezidiv eines Morbus Basedow und einer Struma
- **Z.n. Strumektomie bei Schilddrüsenkarzinom**: Direkt nach der Strumektomie erhält der Patient noch kein L-Thyroxin, damit TSH ansteigt und die Aufnahme von ^{131}J in noch vorhandene Zellen verbessert wird. Nach der Radiojodtherapie wird der Patient mit L-Thyroxin in TSH-suppressiver Dosis behandelt, um den TSH-Reiz zu verhindern.

CHECK-UP

- ☐ Beschreiben Sie den Wirkmechanismus verschiedener Thyreostatika und nennen Sie jeweils eine typische Indikation.
- ☐ Was müssen Sie bei der Anwendung von Thiamazol beachten?
- ☐ Nennen Sie Indikationen für die Anwendung von Jodid und L-Thyroxin.

Pharmakotherapie von Schilddrüsenerkrankungen

Euthyreote Struma

Jodid. Beste Therapie der euthyreoten Struma ist der Ausgleich des Jodmangels. Vor Therapiebeginn mit Jodid müssen bei älteren Patienten mit lange bestehender Struma autonome Areale ausgeschlossen werden, da sonst eine Hyperthyreose induziert werden kann.

L-Thyroxin. Bei Struma mit Hypothyreose oder chronischer Autoimmunthyreoiditis ist L-Thyroxin indiziert. Zur Therapie der euthyreoten Struma wird heutzutage keine Kombination von Jodid und L-Thyroxin mehr empfohlen, sondern die alleinige Gabe von Jodid.

Operation, Radiojodtherapie. Bei Komplikationen einer Struma. Zur Rezidivprophylaxe wird danach Jodid (200 µg/d) und bei erhöhtem TSH infolge kleinem Restgewebe auch L-Thyroxin substituiert.

Hypothyreose

Ausgleich des Hormonmangels durch **L-Thyroxin**.

- Einschleichende Dosierung: 25–50 µg/d für 2–4 Wochen
- Erhaltungsdosis meist 100–150 µg/d. Ziel: TSH im Normbereich
- Vorsichtige Dosierung bei kardialen Vorerkrankungen.

Hyperthyreose

Bei **Morbus Basedow** erfolgt für ca. 1 Jahr eine **thyreostatische Therapie** mit Thiamazol, Carbimazol oder PTU. Kommt es danach zu einem Rezidiv, ist eine Radiojodtherapie oder Operation indiziert.

Bei einer **Autonomie** stellt die **Radiojodtherapie** die erste Wahl dar. Da diese jedoch erst verzögert wirksam ist, wird bis zum Erreichen einer Euthyreose mit o. g. Thyreostatika behandelt.

Hyperthyreote Symptome werden mit **β-Blockern** behandelt. Bevorzugt wird Propranolol als unselektiver β_1- und β_2-Blocker verwendet. Propranolol hemmt außerdem die Konversion von T_4 zu T_3.

Thyreotoxische Krise

Behandlung mit:

- **Thiamazol**, zusätzlich Perchlorat
- **Glukokortikoide**: Prednisolon i.v. wegen relativer NNR-Insuffizienz und Hemmung der Umwandlung von T_4 zu T_3
- **β-Blocker** zur Therapie von Tachykardie und Tremor
- **Flüssigkeits- und Elektrolytinfusion** zur Therapie der Exsikkose bei Diarrhö und Erbrechen
- Physikalische **Temperatursenkung** zur Therapie der Hyperthermie
- Ausreichend **Kaloriengabe**
- Lithium bei Jodkontamination
- Evtl. Plasmapherese bei lebensbedrohlichem Verlauf.

CHECK-UP

- ☐ Beschreiben Sie die Therapie der euthyreoten Struma.
- ☐ Wie behandeln Sie medikamentös einen Patienten mit einer thyreotoxischen Krise?

Lipidsenker

Statine und Fibrate

Wirkstoffe

- **Statine** (Syn.: HMG-CoA-Reduktasehemmer, CSE-Hemmer, Cholesterinsynthese-Enzym-Hemmer): Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin
- **Fibrate**: Bezafibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil
- Anionenaustauscher, Nicotinsäurederivate, Ezetimib.

Wirkmechanismus

Statine hemmen die HMG-CoA-Reduktase (3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-Coenzym-A-Reduktase), das Schrittmacherenzym der zellulären Cholesterinsynthese.

- Durch eine Hemmung der intrazellulären Cholesterinbildung wird die **Synthese von LDL-Rezeptoren erhöht**, um vermehrt LDL-Cholesterin aus dem Blut in die Zelle aufzunehmen. Das Plasma-LDL-Cholesterin fällt (→ Tab. 12.1)
- Unabhängig von der Cholesterinsenkung wirken Statine: antioxidativ, antithrombotisch, vaskuloprotektiv (sog. pleiotrope Effekte).

Fibrate sind Agonisten am Kernrezeptor PPARα (Peroxisomal Proliferator-Activated Receptor α), der die Transkription bestimmter Gene im Fettstoffwechsel reguliert. Er kommt hauptsächlich in der Leber und Muskulatur vor. Fibrate bewirken einen gesteigerten Abbau von triglyzeridreichen Lipoproteinen (VLDL), verminderte Sekretion von Triglyzeriden aus der Leber und Anstieg von HDL (→ Tab. 12.1).

- Statine senken am stärksten LDL-Cholesterin
- Fibrate senken am stärksten Triglyzeride
- Einen Anstieg von HDL – wenn meistens auch nur gering – kann man bei allen Substanzen beobachten, am stärksten ausgeprägt ist der Effekt bei der Nicotinsäure.

Tab. 12.1 Vergleich der Lipidsenker hinsichtlich ihrer Wirkung auf Cholesterin und Triglyzeride. Die Häufigkeit der Pfeile gibt die Stärke der Wirkung an

	LDL-Cholesterin	HDL-Cholesterin	Triglyzeride
Statin	↓↓↓	↑	↓
Fibrat	↓	↑	↓↓↓
Ezetimib	↓	↑	↓
Anionenaustauscher	↓↓	(↑)	↑
Nicotinsäure	**↓, vor allem VLDL**	↑↑	↓↓

Tab. 12.2 Indikationen von Statinen und Fibraten

Statine	Fibrate
• Hypercholesterinämie • Primär- und Sekundärprophylaxe der KHK	Hypertriglyzeridämie
Kombinierte Hyperlipidämie und familiäre Hypercholesterinämie	

Indikationen

Bei einer manifesten KHK oder bei einem sehr hohen KHK-Risiko wie bei Diabetes mellitus soll der LDL-Cholesterinspiegel < 100 mg/dl (2,58 mmol/l) liegen.

Pharmakokinetik

Statine. Die meisten Statine sind Prodrugs und werden in der Leber aktiviert. Cytochrom P450 ist an der Metabolisierung beteiligt:

- **CYP3A4: Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin**
- CYP2C9: Fluvastatin, Rosuvastatin.

Pravastatin ist kein Prodrug, es wirkt direkt. Cytochrom P450 ist nicht an der Metabolisierung beteiligt.

Fibrate. Werden metabolisiert und renal eliminiert. Aufgrund der Albuminbindung kommt es zur **Wirkungsverstärkung von Sulfonylharnstoffen und Cumarinen**.

Unerwünschte Wirkungen

Myopathie: **Gefahr der Rhabdomyolyse** mit CK-Anstieg im Labor insbesondere bei Kombination von:

- Statinen mit Fibraten, vor allem mit Gemfibrozil
- Statinen mit anderen Substraten von Cytochrom P450, z. B. Ciclosporin, **Clarithromycin, Erythromycin**, Antimykotika, Grapefruitsaft, **Amiodaron**.

Kontraindikationen

- Lebererkrankung, Myopathie, Schwangerschaft, Stillzeit
- **Bei Fibraten zusätzlich: Niereninsuffizienz** → Kumulationsgefahr.

Anionenaustauscher

Colestyramin und **Colestipol binden irreversibel Gallensäuren im Dünndarm**. Dadurch wird von der Leber vermehrt Gallensäure aus Cholesterin gebildet. Das führt zur gesteigerten Expression von LDL-Rezeptoren und vermehrten zellulären Aufnahme von LDL-Cholesterin aus dem Blut.

Indikationen

- Hypercholesterinämie und kombinierte Hyperlipoproteinämie. Meist in Kombination mit einem Statin
- Chologene Diarrhö wegen Bindung der Gallensäuren
- Pruritus, Ikterus bei partiellem Gallengangsverschluss.

Unerwünschte Wirkungen

Anionenaustauscher hemmen die Resorption von fettlöslichen Vitaminen und **unterbrechen den enterohepatischen Kreislauf bestimmter Medikamente** → Wirkungsabschwächung z. B. von Digitoxin, Cumarinen.

Nicotinsäurederivate

Nicotinsäure wirkt vor allem auf Fettgewebe und Leber und hemmt die Lipolyse und VLDL-Produktion.

Indikationen

Hypertriglyzeridämie und Hypercholesterinämie. Wirkt auch bei familiärer Hypercholesterinämie.

Unerwünschte Wirkungen

Flush, RR-Abfall, gastrointestinale Beschwerden.

Ezetimib

Hemmt **selektiv die Cholesterinresorption im Dünndarm**. Es wird meist in Kombination mit einem Statin zur Therapie der **Hypercholesterinämie** angewandt.

CHECK-UP

- ☐ Beschreiben Sie den Wirkmechanismus von Statinen und nennen Sie deren Indikation.
- ☐ Was ist eine wichtige unerwünschte Wirkung von Statinen und Fibraten und welche Konsequenz hat sie?

Gichttherapeutika

Urikostatika und Urikosurika

Wirkstoffe

- **Urikostatika**: Allopurinol
- **Urikosurika**: Benzbromaron, Probenecid.

Wirkmechanismus

Allopurinol. Hemmt die Xanthinoxidase (→ Abb. 12.2). Durch Hemmung des Enzyms **nimmt die Harnsäurebildung ab** (Urikostatikum). Es werden vermehrt Xanthin und Hypoxanthin ausgeschieden, die besser wasserlöslich sind. Außerdem wird die De-novo-Synthese der Purinbasen gehemmt und dadurch der Harnsäurespiegel zusätzlich gesenkt.

Benzbromaron und Probenecid. Hemmen die tubuläre Rückresorption von Harnsäure: die **Harnsäureausscheidung steigt** (Urikosurika). Die Wirkung hängt von der Nierenfunktion ab: Bei Niereninsuffizienz nimmt die Wirkung ab.

Indikationen

- Intervalltherapie bei chronischer Hyperurikämie
- Prophylaxe der sekundären Hyperurikämie unter einer Zytostatikatherapie.

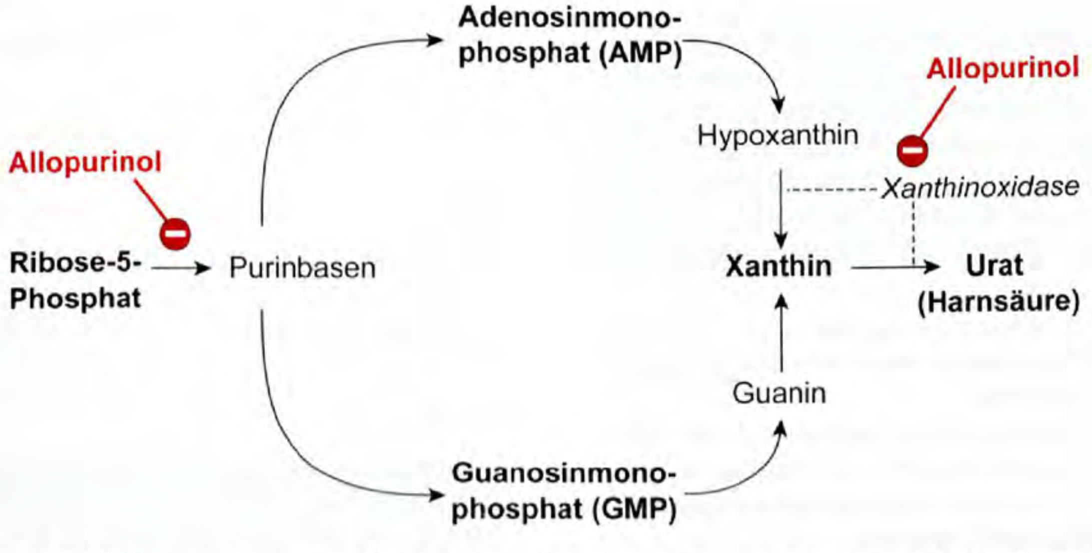


Abb. 12.2 Wirkmechanismus von Allopurinol. Es handelt sich um eine stark vereinfachte Darstellung des Purinstoffwechsels [V 485]

Tab. 12.3 Pharmakokinetik von Allopurinol und Benzbromaron oder Probenecid

Allopurinol	Benzbromaron, Probenecid
• Metabolisierung zum wirksamen Oxipurinol • Renale Elimination. Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz	• Hepatische Metabolisierung • Renale Ausscheidung über den Säuresekretionsmechanismus. Hemmung der Ausscheidung anderer Säuren möglich

Allopurinol ist jeweils die 1. Wahl.

Pharmakokinetik

Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen

Initial kann unter Allopurinol, Benzbromaron und Probenecid ein akuter Gichtanfall auftreten. Deshalb dürfen sie nicht zur Therapie eines akuten Gichtanfalls angewandt werden.

Bei Benzbromaron und Probenecid stellen außerdem eine Niereninsuffizienz, Harnsäurenephrolithiasis und Uratnephropathie eine Kontraindikation dar.

Wechselwirkungen

Allopurinol hemmt den Abbau einiger Immunsuppressiva und Zytostatika wie Azathioprin und 6-Mercaptopurin. Diese können dann kumulieren mit Gefahr der Knochenmarkaplasie. Deshalb muss bei der Anwendung von Allopurinol die Dosis dieser Medikamente um ca. 75 % reduziert werden.

Weitere Wechselwirkungen:

- **Allopurinol hemmt die Ausscheidung von Probenecid**
- Probenecid wiederum hemmt die Ausscheidung von Penicillin, ASS und Diuretika
- Benzbromaron beschleunigt die **Ausscheidung von Oxipurinol.**

Colchicin

Extrakt der Herbstzeitlose. Bindet an Mikrotubuli und **hemmt die Phagozytose der Uratkristalle** durch Granulozyten.

- Wirkt nur bei Gicht
- Hat keinen Einfluss auf den Harnsäurespiegel
- Ist nicht analgetisch wirksam.

Indikation

Colchicin wird **nur** beim **akuten Gichtanfall** angewandt.

Pharmakokinetik

Colchicin durchläuft den enterohepatischen Kreislauf, wird hepatisch metabolisiert und renal eliminiert. Es hat eine lange HWZ.

Unerwünschte Wirkungen

Colchicin ist sehr toxisch. Die maximale Tagesdosis beträgt 6 mg, die letale Dosis liegt bei 20 mg. Zu den **unerwünschten Wirkungen** zählen **Diarrhö**.

Bei chronischer Anwendung kann eine Agranulozytose auftreten.

Rasburicase

Die Rasburicase ist ein Urikolytikum. Es ist ein gentechnisch hergestelltes Enzym, das die **Oxidation von Urat zu Allantoin** katalysiert. Allantoin ist **besser wasserlöslich** und wird **renal ausgeschieden**. Rasburicase senkt sehr schnell den Harnsäurespiegel im Blut.

Indikation

Rasburicase i.v. zur Prophylaxe und Therapie einer Hyperurikämie bei einer **Chemotherapie**.

Unerwünschte Wirkungen

Bronchospasmus, Allergien und Hämolysen.

Therapie der Gicht

Die Therapie der Gicht umfasst eine

- Akuttherapie beim Gichtanfall
- Intervalltherapie bei chronischer Hyperurikämie.

Akuttherapie

Thiaziddiuretika, Schleifendiuretika, ASS, Penicilline und andere tubulär sezernierte Säuren hemmen die Harnsäureausscheidung und sind daher bei Gicht kontraindiziert.

Die Akuttherapie erfolgt mit entzündungshemmenden Medikamenten:
- **NSAID**, z. B. Indometacin, Diclofenac oder Ibuprofen, sind Mittel 1. Wahl. Sie wirken analgetisch und entzündungshemmend. Jedoch sind hohe Dosierungen notwendig. Sie dürfen nur bei normaler Nierenfunktion eingesetzt werden
- Colchicin ist ein Reservemedikament, häufig treten unerwünschte Wirkungen auf, insbesondere Durchfälle
- Glukokortikoide werden bei unzureichender Wirkung oder Kontraindikationen von NSAID oder Colchicin, z. B. bei einer Niereninsuffizienz, eingesetzt.

Intervalltherapie

Die Intervalltherapie erfolgt mit:
- Urikostatika: Allopurinol als Mittel 1. Wahl
- Urikosurika: Benzbromaron, Probenecid.

Therapie:
- Beginn:
  - Manifeste Gicht, d. h. **nach** einem Gichtanfall oder bei Uratnephropathie
  - Harnsäurespiegel > 9 mg/dl (> 535,3 µmol/l)
- Immer auf ausreichend Hydrierung achten
- „Alkalisieren" des Harns, z. B. mit Natriumhydrogencarbonat oder Kalium-Natrium-Hydrogencitrat auf 6,5–7,0. Harnsäure fällt besonders im sauren pH-Bereich aus
- Einschleichende Dosierung der Medikamente, da initial sonst Gichtanfälle ausgelöst werden können. Alternativ können prophylaktisch Colchicin oder NSAID initial über 3 Monate gegeben werden
- Die Wirkung auf den Harnsäurespiegel setzt erst nach 1–3 Wochen ein.

CHECK-UP

- ☐ Beschreiben Sie den Wirkmechanismus von Urikostatika und Urikosurika.
- ☐ Wie behandeln Sie einen akuten Gichtanfall?
- ☐ Was müssen Sie bei der medikamentösen Therapie der chronischen Hyperurikämie beachten?

Osteoporosetherapie

Basistherapie

Die Basistherapie ist bei allen Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Osteoporose indiziert.
- Kalzium: 1.000 mg pro Tag
- Vitamin D_3 = Cholecalciferol: 800–2.000 IE pro Tag.

Aus Vitamin D_3 entsteht durch Hydroxylierung in der Leber und Niere Calcitriol (= 1,25-Hydroxycholecalciferol). Calcitriol besitzt ein Steran-gerüst und aktiviert intrazelluläre Rezeptoren und beeinflusst damit die Gentranskription. Die Hauptfunktion ist die Aufrechterhaltung der Kalziumkonzentration im Serum durch gesteigerte Resorption von Kalzium aus dem Darm, vermehrte Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen und verminderte Kalziumausscheidung über die Niere. Indikationen:
- Osteoporose, -prophylaxe
- Rachitis, -prophylaxe
- Renale Osteopathie.

Spezifische Therapie

Eine spezifische medikamentöse Therapie ist indiziert, wenn das geschätztes 10-Jahres-Frakturrisiko > 30 % beträgt – wird anhand eines Algorithmus berechnet oder in Tabellen abgelesen – und der T-Wert in der Knochendichtemessung bestimmte altersabhängige und geschlechtsspezifische Grenzwerte unterschreitet.

Wirkstoffe

- Bisphosphonate: z. B. Alendronat, Zoledronat. Bisphosphonate enden typischerweise auf **-dronat**
- Raloxifen
- Estrogene: sog. Hormonersatztherapie
- Strontiumranelat
- Parathormon und Teriparatid
- Weitere Therapeutika: Calcitonin, Fluoride, Nandrolon.

Bisphosphonate

Binden an Hydroxyapatit im Knochen und **hemmen die Funktion der Osteoklasten** → Knochenabbau wird vermindert. Da die Knochenneubildung unverändert weiterläuft, nimmt die Knochendichte zu. Die Kalziumkonzentration im Blut nimmt ab.

Indikationen

- Osteoporose
- Tumorinduzierter Hyperkalziämie, Knochenmetastasen, Plasmozytom
- Morbus Paget.

Pharmakokinetik

Bisphosphonate verweilen sehr lange im Knochen und sind **jahrelang wirksam**. Der restliche Wirkstoff wird unverändert renal eliminiert. Sie haben eine geringe orale Bioverfügbarkeit und die Resorption wird bei gleichzeitiger Einnahme von Kalzium, Antazida, Milch und Nahrung vermindert.

Bisphosphonate sollen frühmorgens ca. 30–60 min vor Nahrungsaufnahme eingenommen werden, da sonst die Resorption vermindert ist. Wegen der Gefahr der Schleimhautschädigung soll für die Einnahme ausreichend getrunken werden und die Einnahme in aufrechter Position erfolgen.

Unerwünschte Wirkungen

- Gastrointestinale Beschwerden, Ösophagitis, Ulzera
- Sehr selten Kiefernekrosen.

Kontraindikationen

Niereninsuffizienz, gastrointestinale Erkrankungen.

Raloxifen

Selektiver Estrogenrezeptormodulator (→ Kap. 3). Im Knochen wirkt er als Agonist wie ein Estrogen und antiresorptiv. Da es im Brustgewebe und Endometrium als Antiestrogen wirkt, ist das Krebsrisiko im Gegensatz zu einer Estrogentherapie nicht erhöht.

Indikation

Prophylaxe und Therapie der postmenopausalen Osteoporose.

Unerwünschte Wirkung

Thromboembolien. Dies entspricht der estrogenagonistischen Wirkung.

Strontiumranelat

Strontium verhält sich ähnlich wie Kalzium und reichert sich im Knochen an. Es stimuliert die Knochenneubildung und hemmt den Knochenabbau. Es ist zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zugelassen.

Parathormon und Teriparatid

Parathormon und ein rekombinantes Fragment des Parathormons (Teriparatid) stimulieren die Knochenneubildung durch Aktivierung der Osteoblasten. Die Anwendung erfolgt subkutan zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose.

Estrogene

Estrogene **hemmen den Knochenabbau und das Auftreten osteoporotischer Frakturen** (→ Kap. 3). Allerdings ist das Risiko erhöht für das Auftreten von:

- Mamma-Ca, Endometrium-Ca: deshalb Kombination mit Gestagen notwendig
- KHK, Schlaganfall, Thrombose.

Deshalb erfolgt eine Hormonersatztherapie nur noch zur Prävention einer Osteoporose bei frakturgefährdeten Patientinnen, bei denen andere geeignete Medikamente kontraindiziert oder unverträglich sind.

Weitere Therapeutika

Folgende Medikamente sind zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose zugelassen, jedoch ist ihre Wirkung auf die Senkung des Frakturrisikos nicht gut belegt:

- Calcitonin vermindert den Knochenabbau durch Hemmung der Osteoklasten. Wegen des analgetischen Begleiteffekts wird es als adjuvante Therapie bei akuten Knochenschmerzen, z. B. Wirbelkörperfrakturen, eingesetzt. Die Anwendung erfolgt parenteral, z. B. als Nasenspray
- Fluoride stimulieren die Aktivität der Osteoblasten
- Nandrolon ist ein Anabolikum und erhöht die Knochenmasse. Wegen der unerwünschten Wirkungen, z. B. Virilisierung, wird es kaum angewandt.

CHECK-UP

- ☐ Beschreiben Sie die Grundprinzipien der medikamentösen Osteoporosetherapie!
- ☐ Beschreiben Sie den Wirkmechanismus und wichtige unerwünschte Wirkungen von Bisphosphonaten, Raloxifen und Estrogenen!

13 Analgetika

Opioidanalgetika

Wirkstoffe

A–Z:
- Buprenorphin, Codein/Dihydrocodein
- Fentanyl, Hydromorphon
- Levomethadon (L-Methadon), Morphin, Oxycodon
- Pentazocin, Pethidin, Piritramid
- Remifentanil, Sufentanil
- Tramadol, Tilidin.

Wirkmechanismus und Wirkungen

Opioidanalgetika vermitteln ihre analgetische Wirkung durch die Bindung an Opioidrezeptoren. Die Stimulation der Opioidrezeptoren bewirkt eine Hyperpolarisation der Zellen und verminderte Transmitterfreisetzung → **verminderte Schmerzleitung und -empfindung** über:
- Unterdrückung nozizeptiver Impulse im Rückenmark
- Aktivierung der absteigenden antinozizeptiven Bahn
- Veränderte Schmerzverarbeitung im limbischen System.

Es gibt drei Rezeptorsubtypen: μ, δ, κ. Sie kommen im ZNS und der Peripherie vor und haben unterschiedliche Wirkungen (→ Tab. 13.1).

Die **endogenen Agonisten** sind β-Endorphin (bindet an den μ-Rezeptor), Enkephalin (δ-Rezeptor) und Dynorphin (κ-Rezeptor). Sie werden im ZNS und auch im Nebennierenmark gebildet. Die endogenen Opioidrezeptoragonisten werden therapeutisch nicht angewandt, da sie intestinal nicht resorbiert werden und nicht ZNS-gängig sind.

Die zur Therapie verwendeten (exogenen) Opioide sind:
- **Reine Agonisten**, die den Rezeptor aktivieren
  - **Morphin, Oxycodon: an allen 3 Rezeptorsubtypen**
  - Fentanyl, Remifentanil, Sufentanil, L-Methadon, Codein, Dihydrocodein, Hydromorphin, Pethidin, Piritramid: am μ-Rezeptor
- **Partielle Agonisten**, die den Rezeptor sowohl inhibieren als auch stimulieren
  - **Buprenorphin:** Agonist und Antagonist am μ-Rezeptor, Antagonist am κ-Rezeptor
  - **Pentazocin:** Agonist am κ-Rezeptor, Antagonist am μ-Rezeptor
- **Reine Antagonisten**, die den Rezeptor inhibieren: **Naloxon und Naltrexon**, an allen 3 Rezeptorsubtypen.

Da partielle Agonisten am Opioidrezeptor um die gleiche Bindungsstelle konkurrieren, weisen sie in Anwesenheit eines reinen Agonisten die Merkmale eines kompetitiven Antagonisten auf. Die Gabe von Buprenorphin beispielsweise schwächt die Wirkung von Morphin ab. Dies ist auch der Grund, weshalb verschiedene Opioidanalgetika nicht kombiniert werden sollten.

Durch Stimulation der Opioidrezeptoren – alle Subtypen, z. B. durch Morphin – treten vielfältige Wirkungen auf.

Zentral.
- **Analgetisch**
- **Atemdepressiv**: vermindertes Ansprechen auf CO_2 bereits in therapeutischer Dosis. Bei Schmerzpatienten ist der Atemantrieb aber gesteigert und damit die Atemdepression nicht so stark ausgeprägt
- Sedativ hypnotisch
- Euphorisch bei raschem Anfluten im ZNS
- Selten dysphorisch
- **Antitussiv**
- Initial emetisch, später antiemetisch: Opioidanalgetika zu Therapiebeginn mit Antiemetika kombinieren
- **Miosis**
- **RR und HF ↓**.

Tab. 13.1 Opioidrezeptorsubtypen und ihre Wirkungen

Opioidrezeptor	μ	δ	κ
Wirkungen	• Analgesie • Atemdepression • Abhängigkeit • Antitussiv • Emesis • Obstipation	• Analgesie • Dysphorie • Halluzinationen	• Analgesie • Dysphorie • Sedation

Peripher. Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur. Außer in den Gefäßen: dort Relaxation → RR ↓

- Magen, Darm: verzögerte Entleerung, **Obstipation**. Bei langfristiger Opioidtherapie immer ein Laxans anwenden, z. B. Lactulose!
- Harnblase: **Harnverhalt**
- Gallenblase: **Gallenkoliken**, Gallenstau durch Spasmus des Sphincter Oddi.

Histaminliberation. Erythem, Pruritus, RR ↓, Bronchospasmus

Toleranzentwicklung .
- Für die analgetische, atemdepressive und antitussive Wirkung
- **Nicht für Miosis, nicht für Wirkungen im GI-Trakt.**

Abhängigkeit. insbesondere bei raschem Anfluten im ZNS bei i.v.-Anwendung.
- Bei Schmerzpatienten ist das Abhängigkeitspotenzial gering, wenn man die Opioidanalgetika nach einem festen kontinuierlichen Therapieplan gibt und die Patienten dauerhaft schmerzfrei hält
- **Diacetylmorphin (= Heroin)** besitzt ein hohes Abhängigkeitspotenzial, weil es sehr lipophil ist und nach i.v.-Injektion schnell im ZNS anflutet. Im ZNS wird es zum Morphin abgebaut. Heroin wird nicht medizinisch angewandt.

Eine zu schnelle Dosissteigerung von Opioiden kann zu einer rapiden Toleranz der analgetischen Wirkung führen.

Bis auf Histaminliberation, Toleranz und Abhängigkeit lassen sich alle zentralen und peripheren Wirkungen durch Opioidrezeptorantagonisten aufheben.

Indikationen

Tab. 13.2 Verschiedene Opioide hinsichtlich ihrer analgetischen Wirkstärke und Anwendung im Vergleich zu Morphin. Morphin wurde bei der Wirkstärke der Wert 1 zugeordnet, die Pfeile geben eine schwächere (↓) oder stärkere (↑) Wirkung im Vergleich zu Morphin an

Opioidanalgetikum	Wirkstärke	Besonderes	Indikation und Anwendung
Morphin Agonist	1	s. u.	• Analgetikum • Oral, parenteral
Codein, Dihydrocodein Agonisten	↓	• Erhaltener antitussiver Effekt • Codein wird z. T. zum Morphin metabolisiert	• Antitussivum • Analgetikum, meist in Kombination mit Nicht-Opioidanalgetika bei Tumorschmerzen • Oral
Pethidin Agonist	↓	• Weniger periphere Wirkung, deshalb geringer spasmogen im GI-Trakt • **Stärkerer RR-Abfall** • Metabolit Norpethidin kann zerebrale Krämpfe auslösen, deshalb keine Langzeittherapie	• Analgetikum: bei kolikartigen Schmerzen im GI-Trakt und schmerzhaften diagnostischen Eingriffen • Parenteral
Pentazocin Partieller Agonist	↓	• **Einziges Opioid, das HF und RR steigert** → keine Anwendung beim Herzinfarkt! • Wirkt **dysphorisch**	• Analgetikum • Oral, parenteral
Tramadol Agonist	↓	• Zusätzlich analgetisch über Beeinflussung von Serotonin • Atemdepression und Abhängigkeit geringer ausgeprägt • Stark emetogen	• Analgetikum • Oral

Tab. 13.2 Verschiedene Opioide hinsichtlich ihrer analgetischen Wirkstärke und Anwendung im Vergleich zu Morphin. Morphin wurde bei der Wirkstärke der Wert 1 zugeordnet, die Pfeile geben eine schwächere (↓) oder stärkere (↑) Wirkung im Vergleich zu Morphin an (Forts.)

Opioidanalgetikum	Wirkstärke	Besonderes	Indikation und Anwendung
Tilidin Agonist	↓	–	• Analgetikum in Kombination mit Naloxon • Oral
Piritramid Agonist	↓	Längere Wirkdauer	• Analgetikum • Parenteral
Fentanyl, Remifentanil, Sufentanil Agonisten	↑↑↑	• Stärker als Morphin (Fentanyl 100×; Sufentanyl 1000×) • Sehr kurze HWZ bei Remifentanil (min) • Können eine Rigidität der Thoraxmuskulatur bewirken bei schneller i.v.-Gabe	• Analgetikum bei Operationen, zur Neuroleptanalgesie und -anästhesie (→ Kap. 15) • Parenteral • Fentanyl auch transdermal z. B. bei Tumorschmerzen, lange HWZ von 17 h
Oxycodon, Hydromorphon Agonisten	↑	–	• Analgetikum • Oral
Levomethadon Agonist	↑	Gute Bioverfügbarkeit und lange HWZ	• Analgetikum • Parenteral, oral • Heroinentzug, oral: fördert die soziale Integration, bewirkt aber eine Abhängigkeit vom L-Methadon
Buprenorphin Partieller Agonist	↑	• **Hoher First-pass-Effekt**, jedoch Anwendung sublingual oder transdermal möglich, längere Wirkdauer als Morphin • „Ceiling Effect": glockenförmige Dosis-Wirkungs-Kurve mit Abnahme der analgetischen Wirkung bei hohen Dosen	• Analgetikum • Parenteral, sublingual, transdermal
Loperamid Agonist	Kein Analgetikum	**Nur peripher wirksam** (obstipierend)	**Bei Diarrhö**
Naloxon, Naltrexon Antagonisten	0	• Naloxon: kurze HWZ (1 h) • Naltrexon: lange HWZ (24 h)	• **Antidot** bei Opioidintoxikation • Naloxon parenteral • Naltrexon orale Gabe möglich

Pharmakokinetik von Morphin

> Morphin hat eine geringe orale Bioverfügbarkeit (15–50 %): Bei oraler Gabe muss die Dosis dreimal höher gewählt werden als bei parenteraler Anwendung.

- Hoher First-pass-Effekt: Konjugation mit Glukuronsäure zu aktiven Metaboliten wie z. B. Morphin-6-glukuronid und inaktiven Metaboliten
- Wirkungseintritt nach oraler Gabe: ca. 30 min
- HWZ: 2 h. Daher besser **Retardpräparate verwenden**
- Elimination: hepatische Metabolisierung und renale Elimination. **Bei Niereninsuffizienz besteht die Gefahr der Kumulation wirksa-**

mer Metaboliten; d. h. die Dosis muss bei schwerer Niereninsuffizienz reduziert werden.

Unerwünschte Wirkungen

Ergeben sich aus dem Wirkprofil (s. o.).

Kontraindikationen

Die Kontraindikationen gelten im Wesentlichen für alle Opioidanalgetika.

- Absolute Kontraindikationen:
  - Schwangerschaft: Morphin ist plazentagängig. Es besteht die Gefahr der Atemdepression beim Neugeborenen.
  - Ileus
- Relative Kontraindikationen:
  - Opiatabhängigkeit
  - Lungenerkrankungen
  - Schädel-Hirn-Trauma
  - Hypotonie bei Hypovolämie
  - Entzündliche Darmerkrankungen, Gallen- und Nierenkolik, Prostatahypertrophie, Pankreatitis. Weniger spasmogene Substanzen bevorzugen, z. B. Pethidin.

Opioidintoxikation

Typische Symptome:

- Trias: Miosis, Atemdepression, Koma
- Weiterhin: Zyanose, Hypothermie, Bradykardie, Hypotonie

Antidot: Naloxon i.v.

Ausnahme: Naloxon ist nicht wirksam bei Buprenorphin, das sehr langsam vom μ-Rezeptor dissoziiert. **Antidot für Buprenorphin ist Doxapram**, das die Atmung zentral stimuliert.

- Die Wirkdauer von Naloxon ist sehr kurz, sodass die Symptome der Opioidintoxikation wieder auftreten können und Naloxon nachgespritzt werden muss
- Vorsicht bei der i.v.-Anwendung von Naloxon: Bei Opiatabhängigen kann ein Entzugssyndrom auftreten.

Opioidentzugssyndrom

Das Opioidentzugssyndrom ist durch eine Vielzahl an Symptomen charakterisiert, die der „entgegengesetzten Wirkung" der Opioide entsprechen. Sie erreichen ihren Höhepunkt nach ca. 30 h.

Symptome.

- Dysphorie
- Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen
- Motorische Unruhe
- Mydriasis („Tellerminen"), gesteigerter Sekretfluss der Augen und Nase
- Gänsehaut, Hypothermie
- Spontanschmerzen
- Schlafstörungen.

Medikamentöse Therapie. **Clonidin** ist ein zentraler α_2-Agonist (→ Kap. 2) und senkt im Entzug die erhöhte Aktivität zentraler noradrenerger Neurone.

Betäubungsmittel-Verordnung

Opioide unterliegen der Betäubungsmittel-Verordnung (BtmV) und müssen auf einem speziellen dreiteiligen Formular ausgestellt werden. Gültigkeit des BtmV-Rezepts: 7 Tage. Bei Überschreiten der Höchstverschreibungsmenge innerhalb von 30 Tagen muss der Buchstabe „A" auf dem Rezept vermerkt werden.

Ausnahmen. Nachfolgende Medikamente unterliegen nicht der Btm-Pflicht:

- Codein: Antitussivum, geringeres Abhängigkeitspotenzial als Morphin
- Loperamid: nur peripher wirksam
- Tramadol: schwächer wirksam als Morphin
- Kombination aus Tilidin mit Naloxon: Bei oraler Einnahme wird Tilidin resorbiert. Naloxon unterliegt einem ausgeprägten First-pass-Metabolismus und ist deshalb nach oraler Anwendung nicht wirksam. Die analgetische Wirkung vom Tilidin bleibt erhalten. Bei missbräuchlicher i.v.-Anwendung verhindert der Opioidrezeptorantagonist Naloxon die Tilidinwirkung und damit die Abhängigkeit.

CHECK-UP

- ☐ Nennen Sie Wirkungen, die durch Stimulation von Opioidrezeptoren, z. B. durch Morphin, hervorgerufen werden.
- ☐ Nennen Sie 6 verschiedene Opioide sowie deren Anwendung und ggf. substanzspezifische Eigenschaften.
- ☐ Welche Opioidanalgetika sind nicht Btm-pflichtig?
- ☐ Mit welchen Medikamenten behandeln Sie: a) eine Opioidintoxikation und b) ein Opioidentzugssyndrom?

Nicht-Opioidanalgetika

Wirkstoffe

Die Pharmaka, die analgetisch wirken, aber nicht den Opioiden zugeordnet werden, fasst man als Nicht-Opioidanalgetika zusammen (→ Abb. 13.1). Diese werden weiter unterteilt in:

- Nichtsaure Analgetika: Paracetamol, Metamizol
- Saure Analgetika: zählen zu den nichtsteroidalen Antiphlogistika (s. u. → Nichtsteroidale Antiphlogistika [NSAID]).

Paracetamol und Metamizol

Wirkmechanismus

Nicht-Opioidanalgetika **hemmen die Prostaglandinsynthese durch Hemmung der Cyclooxygenase** (COX). COX katalysiert die Bildung verschiedener Prostaglandine aus Arachidonsäure (→ Abb. 3.1). Physiologische Funktionen von Prostaglandin E_2 sind:

- Sensibilisierung von Nozizeptoren
- Förderung der entzündlichen Reaktion
- Beeinflussung der Thermoregulation im Hypothalamus: Fieber.

> Paracetamol und Metamizol wirken analgetisch und antipyretisch, aber **nicht antiphlogistisch**! Metamizol wirkt zusätzlich spasmolytisch und stellt das stärkste Nicht-Opioidanalgetikum dar.

Indikationen und Anwendung

Paracetamol.

- **Leichte Schmerzen, Fieber**
- Paracetamol ist sehr gut verträglich bei zeitlich begrenzter Anwendung und Einhalten der Maximaldosis von 4 g/d bei Erwachsenen
- Anwendung auch bei Kindern und in der Schwangerschaft möglich.

Metamizol.

- **Akute starke Schmerzen, spastische Schmerzen, Koliken**
- **Hohes Fieber**
- Tumorschmerzen.

Pharmakokinetik von Paracetamol

Paracetamol hat eine kurze HWZ (2 h) und wird in der Leber metabolisiert:

- Konjugation mit Glukuronsäure (60 %) und Schwefelsäure (35 %)
- Oxidation über Cytochrom P450 (5 %). **Dabei entsteht ein toxischer Metabolit („Giftung")**, der durch Konjugation mit Glutathion entgiftet wird. Bei einer Paracetamolintoxikation kommt es zur Erschöpfung von Glutathion und es treten akute Leberzellnekrosen auf.

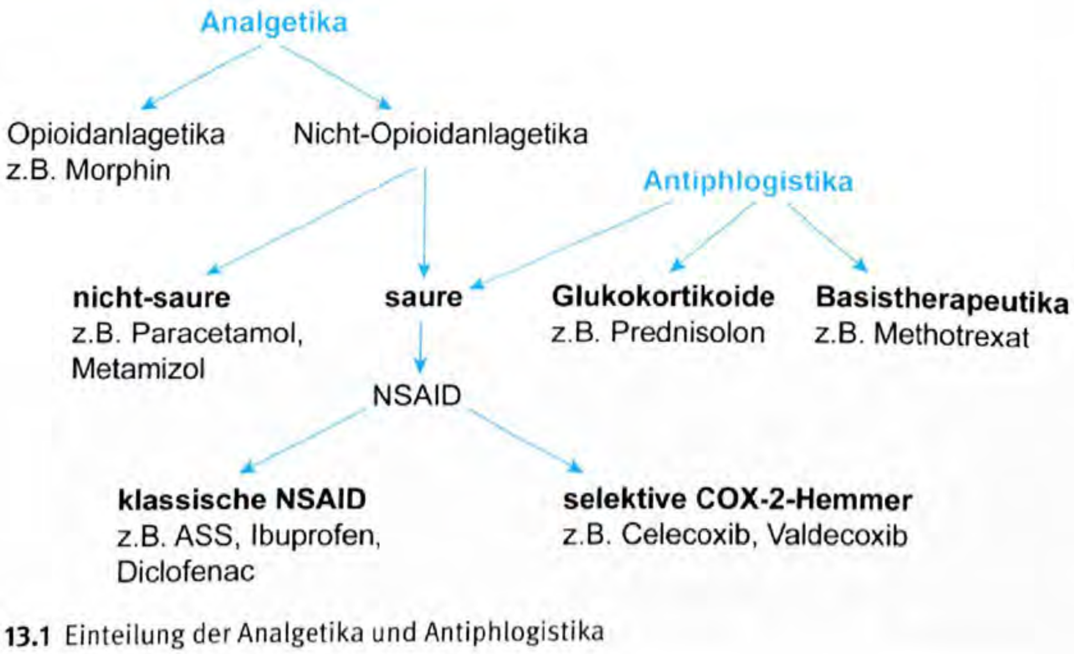


Abb. 13.1 Einteilung der Analgetika und Antiphlogistika

Unerwünschte Wirkungen

Tab. 13.3 Unerwünschte Wirkungen von nichtsauren Analgetika

Paracetamol	Metamizol
• Chronische Anwendung: interstitielle Nephritis • Hämolyse bei Glukose-6-phosphat-Dehydrogenasemangel	• **Allergische Agranulozytose:** Blutbild kontrollieren! Strenge Indikationsstellung! • Schock bei rascher i.v.-Gabe • Rotfärbung des Urins • Krampfanfall

Paracetamolintoxikation

Die Intoxikation führt zu akuten Leberzellnekrosen. Die toxische Dosis liegt bei > 8–10 g.

- Nach einer Latenz von 2–3 Tagen tritt ein Leberzerfallkoma auf mit: Ikterus, Tremor, Fötor, hepatische Enzephalopathie
- **Antidot**: **N-Acetylcystein**. Muss frühzeitig angewandt werden. Es stellt Sulfhydryl-(SH-)Gruppen, wodurch Glutathion reduziert werden kann und damit der Entgiftung wieder zur Verfügung steht. Weitere SH-Donatoren sind Methionin und Cysteamin.

Flupirtin

Wirkt zentral analgetisch und muskelrelaxierend. Es ist nicht antiphlogistisch und nicht antipyretisch. Anwendung: u. a. bei Muskelverspannung („Hexenschuss") und Neuralgien.

CHECK-UP

- ☐ Wann wenden Sie Metamizol an und was müssen Sie bei der Anwendung beachten?
- ☐ Worin liegt die Ursache der toxischen Wirkung von Paracetamol?

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID)

Wirkstoffklassen

- **Klassische NSAID**: ASS, Diclofenac, Indometacin, Ibuprofen, Naproxen
- **Selektive COX-2-Hemmer**: Celecoxib, Valdecoxib.

Wirkmechanismus

NSAID hemmen wie alle Nicht-Opioidanalgetika **die Prostaglandinsynthese durch Hemmung der Cyclooxygenase (COX)**. Es gibt 2 Subtypen der Cyclooxygenase:

- **COX-1**: physiologische Bedeutung. Viele unerwünschte Wirkungen der NSAID sind durch Hemmung von COX-1 bedingt
- **COX-2**: pathophysiologische Bedeutung bei Entzündungen. Die **analgetischen, antiphlogistischen und antipyretischen** Wirkungen der NSAID werden durch Hemmung von COX-2 bedingt.

Die klassischen NSAID hemmen COX-1 und COX-2 gleichermaßen (unselektiv), die selektiven COX-2-Hemmer („Coxibe") nur COX-2.

Von den Coxiben erhoffte man sich eine gezieltere antiphlogistische Wirkung bei weniger Nebenwirkungen, v.a. weniger gastrointestinale Nebenwirkungen. Allerdings gab es gehäuft kardiovaskuläre Komplikationen, sodass einige Coxibe, z. B. Rofecoxib (Vioxx®), vom Markt genommen wurden. Coxibe hemmen im Gegensatz zu den klassischen NSAID nicht die Thrombozytenfunktion – dies wird über COX-1 vermittelt – was eine Ursache der Komplikationen sein kann.

Indikationen

Klassische NSAID.

- Schmerztherapie, Fieber, akute und chronische Entzündungen
- Persistierender Ductus Botalli: NSAID induzieren den Schluss des Ductus
- Dysmenorrhö
- Bartter-Syndrom: hypokaliämische Alkalose und Hypotonie durch renale Tubulusfunktionsstörungen.

ASS unterscheidet sich von anderen NSAID: ASS ist ein **irreversibler** COX-Hemmer. Indikationen:

- **Thrombozytenfunktionshemmung**, z. B. bei KHK, Apoplex (75–100 mg/d)
- **Fieber, akute Schmerzen** (1–2 g)
- **Akut entzündliche Erkrankungen** (3–5 g).

Bei chronischen Entzündungen werden besser verträgliche Substanzen verwendet.

Coxibe. Sind in niedrigster Dosierung und nur zur **kurzfristigen Anwendung** als Analgetikum bei aktivierter Arthrose, rheumatoider Arthritis, Gichtarthritis und Dysmenorrhö indiziert.

Pharmakokinetik

Klassische NSAID:

- Haben unterschiedliche HWZ:
  - Kurz wirksam (2–3 h): Diclofenac, Indometacin, Ibuprofen, Ketoprofen
  - Mittellang wirksam (12 h): Naproxen
  - Lang wirksam (> 24 h): Piroxicam, Phenylbutazon.

ASS hat eine besondere Pharmakokinetik:

- Kurze HWZ (15 min.) durch rasche Esterhydrolyse in der Magenschleimhaut und Leber zur Salicylsäure. Salicylsäure ist auch wirksam, jedoch ein reversibler COX-Hemmer.
- Die Elimination der Salicylsäure ist dosisabhängig. Bei niedriger Dosierung folgt sie einer Kinetik 1. Ordnung (HWZ 2–3 h), bei hoher Dosierung ab ca. 6 g/d einer Kinetik 0. Ordnung (HWZ 15–60 h)
- Circa 90 % werden metabolisiert: Konjugation und Oxidation. Der Rest wird unverändert renal ausgeschieden. Die Ausscheidung kann durch Alkalisieren des Urins gesteigert werden.

Bei niedriger Dosierung wirkt ASS nur auf die Thrombozyten (im Pfortaderblut) und hemmt die Thromboxansynthese via COX-1 irreversibel:

- Anwendung als Thrombozytenfunktionshemmer
- Wirkdauer: Lebensdauer der Thrombozyten.

Erst bei hoher Dosierung wirkt es systemisch auf die Prostaglandinsynthese.

Unerwünschte Wirkungen

Klassische NSAID.

- Überempfindlichkeitsreaktionen: allergisch oder pseudoallergisch. Durch Hemmung von COX überwiegen die bronchokonstriktorisch wirksamen Leukotriene und können einen **Asthmaanfall** auslösen, sog. pseudoallergische Reaktion
- Schädigung der Magen- und Darmschleimhaut durch Wegfall der zytoprotektiven Prostaglandine. Das Risiko ist besonders hoch bei Kombination mit Glukokortikoiden
- **Verlängerung der Blutungszeit** durch Hemmung der Thrombozytenfunktion
- Nierenschädigung: akutes Nierenversagen, interstitielle Nephritis, Schrumpfniere
- Natrium- und Wasserretention, Blutdruckanstieg
- **Verlängerung der Schwangerschaft** durch Unterdrückung der Wehen. Prostaglandine fördern die Wehentätigkeit
- Fetus: **vorzeitiger Schluss des Ductus Botalli**. Prostaglandine halten den Ductus offen
- ZNS: Tinnitus und Hörverlust durch ASS, Kopfschmerzen und psychotisches Syndrom durch Indometacin
- Agranulozytose durch Phenylbutazon: allergisch bedingt
- **Reye-Syndrom** bei ASS-Anwendung bei Kindern mit Virusinfektion: akute Enzephalopathie und fettiger Degeneration der Leber
- Harnsäureretention bei ASS: Konkurrenz für renalen Säuresekretionsmechanismus.

Coxibe. Herzinfarkt, Schlaganfall, Ödeme, gastrointestinale Beschwerden.

Kontraindikationen

- Klassische NSAID: Magen-, Darmulzera, Leber-, Nierenschäden. ASS ist außerdem kontraindiziert bei Virusinfekten bei Kindern, Asthma bronchiale und Blutgerinnungsstörungen
- Coxibe: Herzinsuffizienz, KHK, gastrointestinale Blutungen.

CHECK-UP

- ☐ Wie wirken nichtsteroidale Antiphlogistika?
- ☐ Warum ist die Anwendung von Coxiben eingeschränkt worden?
- ☐ Nennen Sie unerwünschte Wirkungen einer Therapie mit einem klassischen NSAID.

Praktische Schmerztherapie

Tumorschmerzen

Die Therapie erfolgt individuell nach dem WHO-Stufenplan (→ Abb. 13.2).

Adjuvanzien. Substanzen in der Schmerztherapie, die selber keine Analgetika sind, jedoch die Wirkung von Analgetika verstärken. Dazu zählen:

- Antidepressiva
- Neuroleptika
- Glukokortikoide
- Calcitonin, Bisphosphonate: bei Knochenschmerzen
- Carbamazepin
- Benzodiazepine.

Migräne

Therapie des Migräneanfalls

- **NSAID**, z. B. ASS oder Ibuprofen, oder **Paracetamol**: wirken nur frühzeitig im leichten Migräneanfall. Bei schwangeren Patienten kann Paracetamol eingesetzt werden
- **5-HT_1-Rezeptoragonisten („Triptane")**: bei schwerem Anfall oder bei Versagen anderer Medikamente. Triptane wirken schnell, jedoch relativ kurz, sodass bei **Wiederkehrkopfschmerzen eine wiederholte Anwendung** notwendig sein kann. Kontraindikation: bekannte KHK wegen vasokonstriktorischer Effekte. Deshalb müssen auch die Maximaldosis und das Dosierungsintervall beachtet werden. **Keine** Kombination von Triptanen mit Ergotamin (→ Kap. 3)
- **Antiemetika**: z. B. Metoclopramid, Antihistaminikum (→ Kap. 10)
- Ergotamin, Dihydroergotamin: sind den Triptanen unterlegen (→ Kap. 3).

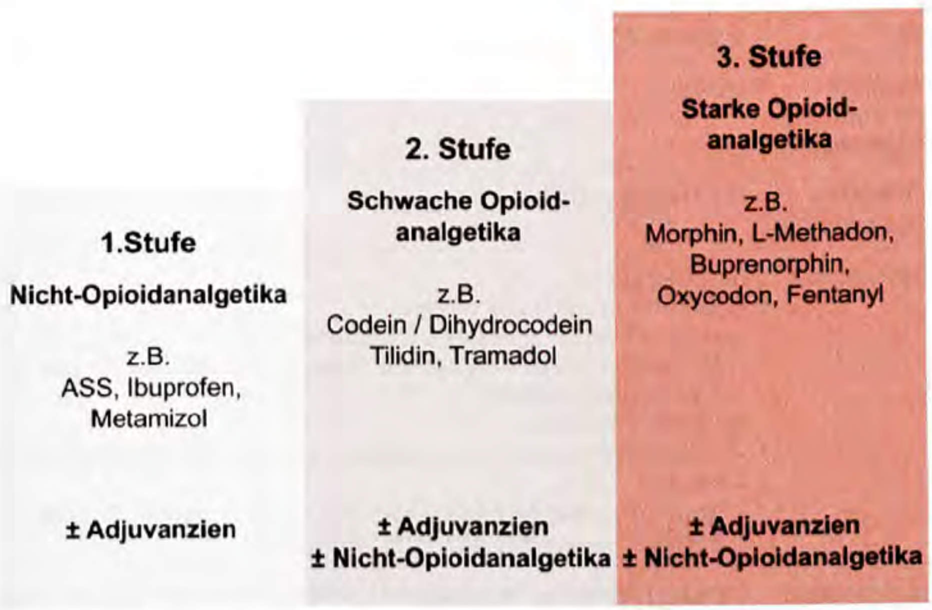


Abb. 13.2 Stufenplan der WHO zur Therapie von Tumorschmerzen. Zu den schwachen Opioidanalgetika zählen jene oral wirksamen Substanzen mit einer schwächeren analgetischen Wirkung als Morphin. Zu den starken zählen jene, mit einer Wirkung die dem Morphin entspricht oder die stärker ist (→ Tab. 13.2) [V 485]

Langzeitprophylaxe

- **β-Blocker:** 1. Wahl, z. B. Propranolol, Metoprolol
- Flunarizin (Kalziumantagonist): Alternative zu β-Blockern.

Andere Substanzen sind wegen häufigen unerwünschten Wirkungen nur 2. Wahl: NSAID, Methysergid, Dihydroergotamin, Antidepressiva.

Achtung IMPP-Stolperfalle: **Triptane** sind zur Therapie der Migräne**attacke** geeignet, nicht jedoch zur Migräneprophylaxe. Umgekehrt verhält es sich mit den **β-Blockern**, die zur Migräne**prophylaxe** indiziert sind, nicht jedoch bei einer Migräneattacke.

Therapie weiterer Schmerzformen

Tab. 13.4 Therapie weiterer Schmerzformen

Schmerzform	Therapie
Leichte Schmerzen Beispiele: Kopfschmerzen, Zahnschmerzen	• Paracetamol: sehr gut verträglich • ASS: gut bei begleitender entzündlicher Komponente. Aber gastrointestinale Nebenwirkungen • Ibuprofen: gut bei begleitender entzündlicher Komponente. Weniger gastrointestinale Nebenwirkungen als ASS • Bei Kindern: Paracetamol oder Ibuprofen. Kein ASS bei Virusinfekten bei Kindern wegen Reye-Syndrom
Schmerzen des Bewegungsapparats Beispiele: Arthritis, aktivierte Arthrose	• Klassische NSAID: Ibuprofen, Diclofenac • Coxibe: nur kurzfristig, viele Kontraindikationen • Flupirtin: bei Muskelverspannungen • Lokalanästhetika: Bupivacain zur Leitungsanästhesie • Opioidanalgetika: Tilidin/Naloxon, Tramadol, Morphin
Viszerale Schmerzen	• Metamizol: Agranulozytose als unerwünschte Wirkung • Spasmolytikum (z. B. Buscopan) + starkes Analgetikum (z. B. Pethidin)
Schmerzen beim Herzinfarkt und akuten Lungenödem	Morphin
Starke Schmerzen Beispiel: nach Unfall	Opioidanalgetika
Clusterkopfschmerz	Akuttherapie: • Sauerstoff per inhalationem • 5-HT_1-Rezeptoragonisten („Triptane“) • Alternativ: Dihydroergotamin, intranasale Applikation von Lidocain (Lokalanästhetikum) Langzeitprophylaxe • Verapamil oder Lithium. Lithium hat eine enge therapeutische Breite (→ Kap. 17) • Alternativ: Methysergid. Cave: Gefahr der Lungen-, Retroperitonealfibrose bei Langzeitanwendung, Valproat
Trigeminusneuralgie	Carbamazepin zur Prophylaxe (1. Wahl); Phenytoin i.v. zur Akuttherapie
Neuropathische Schmerzen	Gabapentin, Carbamazepin, trizyklisches Antidepressivum, z. B. Amitriptylin

CHECK-UP

- ☐ Beschreiben Sie den Einsatz von Analgetika zur Therapie von Tumorschmerzen.
- ☐ Was sind Adjuvanzien?
- ☐ Womit können Sie einen Migräneanfall behandeln?

14 Antirheumatische und zytostatische Therapie

Therapie der rheumatoiden Arthritis

Akuter Schub

Die Therapie des akuten Schubs erfolgt mit NSAID und Glukokortikoiden.

NSAID

Wirkstoffe: z. B. Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin (→ Kap. 13).

> Beim ASS wäre eine hohe Dosierung (5 g/Tag) notwendig, um eine antiphlogistisch-antirheumatische Wirkung zu erzielen → häufige unerwünschte Wirkungen. Deshalb werden andere NSAID bevorzugt.

- NSAID wirken schnell analgetisch und gut antiphlogistisch auf die Gelenkschmerzen, beeinflussen jedoch nicht langfristig den Krankheitsverlauf
- Wegen zahlreicher Nebenwirkungen – insbesondere gastrointestinale und renale Komplikationen – werden NSAID nur vorübergehend bis zum Wirkungseintritt der Langzeittherapie angewandt. Bei Patienten mit Risikofaktoren für ein Ulkus kann ein „Magenschutz" mit Protonenpumpenhemmern, H_2-Rezeptorantagonisten oder Misoprostol durchgeführt werden (→ Kap. 10)
- Die selektiven COX-2-Hemmer (Coxibe) sind den klassischen NSAID in ihrer Wirkung vergleichbar bei etwas weniger gastrointestinalen Komplikationen. Sie dürfen nur kurzfristig eingesetzt werden wegen eines erhöhten kardiovaskulären Risikos.

Glukokortikoide

Wirkstoffe: z. B. Prednisolon (→ Kap. 3).

> Glukokortikoide sind die wirksamsten Antiphlogistika.

- Glukokortikoide wirken stark antiphlogistisch, aber nicht analgetisch. Sie verzögern die Gelenkdestruktion
- Bei Dauertherapie, z. B. wenn Basistherapeutika allein nicht ausreichend wirksam sind, sollte die Glukokortikoiddosis möglichst unterhalb der Cushing-Schwelle liegen
- Bei Langzeitanwendung: Osteoporoseprophylaxe mit Kalzium und Vitamin D.

Basistherapeutika

Die Dauertherapie erfolgt mit sog. **Basistherapeutika** (Syn.: Disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARD): Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid, Goldsalze, D-Penicillamin, Biologika und Immunsuppressiva (Azathioprin, Ciclosporin A, Cyclophosphamid, → Beeinflussung des Immunsystems).

Wirkmechanismus und Anwendung

Bei den Basistherapeutika handelt es sich um ganz unterschiedliche Substanzen.

- Sie hemmen die Gelenkdestruktion und bessern die Langzeitprognose, therapieren aber nicht kausal
- Müssen frühzeitig eingesetzt werden: innerhalb von 6 Monaten nach Symptombeginn
- Müssen dauerhaft angewandt werden
- Die Wirkung tritt erst verzögert ein. Sie eignen sich also nicht zur Akuttherapie. Überbrückend kann mit anderen Antiphlogistika wie NSAID und Glukokortikoiden behandelt werden, bis die Wirkung der Basistherapeutika einsetzt
- Es wird mit einer Monotherapie begonnen. Methotrexat besitzt das beste Nutzen-Risiko-Verhältnis.

Methotrexat

Folsäureantagonist. Hemmt kompetitiv die Dihydrofolatreduktase und inhibiert dadurch die DNA- und RNA-Synthese. in niedriger Dosierung hemmt es dabei insbesondere die Aktivität von Entzündungszellen → antiinflammatorische Wirkung.

Indikationen.

- Basistherapie der rheumatoiden Arthritis: Mono- und Kombinationstherapie
- Arthritis psoriatica
- Chemotherapie: in höherer Dosierung als bei rheumatoider Arthritis, schädigt teilungsaktive Tumorzellen.

Pharmakokinetik.

- Methotrexat wird überwiegend unverändert renal ausgeschieden
- Wechselwirkungen: NSAID hemmen die Ausscheidung von Methotrexat und erhöhen die Toxizität.

Tab. 14.1 Anwendung der Basistherapeutika bei der rheumatoiden Arthritis

Basistherapeutikum	Anwendung
Methotrexat	• 1.Wahl, sehr effektiv, gut verträglich • Bei leichtem bis schwerem Verlauf
Sulfasalazin, Hydroxychloroquin	• Alternativ zu Methotrexat bei leichtem Verlauf • Kombinationstherapie mit Methotrexat bei schwereren Verläufen
Leflunomid	Reservemittel für Methotrexat
Biologika	In Ergänzung zu konventionellen Basistherapeutika bei schwerem Verlauf
Ciclosporin A	Alternativ zu oder in Kombination mit Methotrexat
Goldsalze, D-Penicillamin	Kaum noch angewandt, viele Nebenwirkungen
Azathioprin, Cyclophosphamid	• Bei schwerem Verlauf und Versagen anderer Medikamente • Viele Nebenwirkungen

Unerwünschte Wirkungen.
- Blutbildveränderungen
- Diarrhö
- hepato- und nephrotoxisch.

Eine zeitversetzte Gabe des Antagonisten Folsäure – Leukovorin – kann die Häufigkeit toxischer Wirkungen unter einer Methotrexattherapie senken: sog. Rescue-Therapie.

Sulfasalazin
Sulfonamidantibiotikum. Der genaue Wirkmechanismus bei der rheumatoiden Arthritis ist nicht eindeutig bekannt. Es handelt sich um ein Prodrug. Sulfasalazin enthält eine antiphlogistische Komponente, die 5-Aminosalicylsäure (5-ASA = Mesalazin), die im Dickdarm bakteriell abgespalten wird, allerdings auch schlecht resorbiert wird.

Indikationen.
- Basistherapie der rheumatoiden Arthritis: Mono- und Kombinationstherapie
- Morbus Crohn (→ Kap. 10).

Unerwünschte Wirkungen.
- Gastrointestinale Beschwerden
- Allergische Reaktionen mit Kreuzallergie zu anderen Sulfonamiden: Sulfonylharnstoffe, Thiaziddiuretika
- Fototoxisch.

Hydroxychloroquin
Beeinflusst wahrscheinlich den Bindegewebsstoffwechsel.

Indikationen.
- Basistherapie der rheumatoiden Arthritis: Mono- und Kombinationstherapie
- Malariatherapie (→ Kap. 18).

Unerwünschte Wirkungen.
- Hornhauttrübung, irreversible Retinopathie: regelmäßige Augenarztkontrollen
- Neuro- und Kardiomyopathie.

Leflunomid
Hemmt die Pyrimidinsynthese. Besonders aktive Zellen, z. B. aktivierte T-Lymphozyten bei der rheumatoiden Arthritis, sind auf eine De-novo-Synthese der Pyrimidine angewiesen. Leflunomid hemmt also in diesen Zellen die DNA- und RNA-Synthese. In weniger aktiven Zellen werden die Pyrimidine per „Recycling" wiedergewonnen.

Indikation. Basistherapie der rheumatoiden Arthritis. Wegen der Gefahr der Leberschädigung soll Leflunomid nicht mit anderen Basistherapeutika kombiniert werden.

Biologika
Es handelt sich um neue Basistherapeutika. Sie modulieren die immunologischen und inflammatorischen Prozesse durch Beeinflussung der Zytokine Tumor-Nekrose-Faktor α (TNFα) und Interleukin-1 (IL-1). Die Anwendung erfolgt parenteral.

Wirkstoffe.
- **Infliximab** und **Adalimumab**: Antikörper gegen TNFα
- **Etanercept**: kompetitiver Antagonist am TNFα-Rezeptor
- **Anakinra**: kompetitiver Antagonist am IL-1-Rezeptor.

Indikationen.
- Basistherapie der rheumatoiden Arthritis: meist in Kombination mit Methotrexat
- Infliximab auch bei Morbus Crohn, Psoriasis-Arthritis, Morbus Bechterew.

Unerwünschte Wirkungen.
Infektneigung ↑, **Reaktivierung einer Tbc** und Hepatitis: vor einer Therapie mit Biologika eine Tbc, z. B. mit dem Tuberkulintest, ausschließen. Keine Kombination der einzelnen Biologika miteinander.

Goldsalze und D-Penicillamin

„Goldkuren", z. B. mit Auranofin und D-Penicillamin, wurden von besser verträglichen Substanzen abgelöst.

Indikation. Basistherapie der rheumatoiden Arthritis (2. Wahl).

Unerwünschte Wirkungen.
- Dermatitis, Stomatitis
- Nephro-, hepatotoxisch
- Leuko-, Thrombozytopenie
- Zusätzlich bei D-Penicillamin: Auslösung eines medikamentösen Lupus erythematodes.

Therapie weiterer rheumatischer Erkrankungen

Tab. 14.2 Therapie einiger weiterer rheumatischer Erkrankungen

Erkrankung	Medikamentöse Therapie
Akutes rheumatisches Fieber	Penicillin, ASS, Glukokortikoide (→ Kap. 18)
Dermatomyositis	Glukokortikoide, bei Versagen stärkere Immunsuppressiva (Azathioprin, Methotrexat, Cyclophosphamid, Immunglobuline)
Seronegative Spondylarthritis	• NSAID, Glukokortikoide • Bei Psoriasisarthritis auch Sulfasalazin, Methotrexat
Systemischer Lupus erythematodes	• Leichter Verlauf: Hydroxychloroquin, NSAID • Schwerer Verlauf: Glukokortikoide, Cyclophosphamid
Polymyalgia rheumatica mit Arteriitis temporalis Horton	**Sofort Glukokortikoide,** sonst droht Erblindungsgefahr
Wegener Granulomatose	• Lokal begrenztes Initialstadium: Co-Trimoxazol, Glukokortikoide • Akutphase generalisiert: Glukokortikoide, Cyclophosphamid • Erhaltungstherapie: ggf. Methotrexat oder Azathioprin

CHECK-UP

- ☐ Was sind Basistherapeutika und wie wirken sie?
- ☐ Welche Biologika für die Therapie der rheumatoiden Arthritis kennen Sie und welche Erkrankung müssen Sie vor Therapiebeginn mit diesen Medikamenten ausschließen?
- ☐ Welche Medikamente wenden Sie bei einer Polymyalgia rheumatica mit Augenbeteiligung und bei der Wegener Granulomatose an?

Immunsuppressiva

Bei den Immunsuppressiva handelt es sich um ganz verschiedene Substanzen, die die körpereigene Immunreaktion unterdrücken. Prinzipiell werden sie zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung und bei Autoimmunerkrankungen angewandt.

Wirkstoffe

- Ciclosporin A, Tacrolimus, Cyclophosphamid, Azathioprin
- Glukokortikoide, Methotrexat.

Ciclosporin A

Hemmt die Freisetzung von Interleukin-1 und -2 aus Makrophagen und T-Helferzellen und verhindert dadurch die Aktivierung von T-Lymphozyten.
Ein anderes, aber stärkeres Immunsuppressivum ist Tacrolimus, das im Wirkmechanismus dem Ciclosporin A ähnlich ist.

Indikationen

- Basistherapie der rheumatoiden Arthritis
- Prophylaxe von Abstoßungsreaktion bei Z.n. Transplantation: Ciclosporin unterdrückt sehr gut die Abstoßungsreaktion, ohne stark myelotoxisch zu wirken.

Pharmakokinetik

- **Stark schwankende orale Bioverfügbarkeit** von 20–50 %: Drug monitoring
- Ciclosporin A wird intensiv über Cytochrom P450 metabolisiert und biliär eliminiert.

Ciclosporin A hemmt Cytochrom P450 (**CYP3A4**). Es kann zu Medikamenteninteraktionen kommen. Der Ciclosporinspiegel wird erhöht, u. a. durch:
- Erythromycin und andere Makrolidantibiotika
- Ketoconazol und anderen Azolderivaten.

Unerwünschte Wirkungen

- Nephro- und hepatotoxisch
- Kardiotoxisch, **RR** ↑, Ödeme
- **Gingivahyperplasie**, Tremor.

Cyclophosphamid

Hemmt die Zellteilung. Zählt zu den alkylierenden Zytostatika und bewirkt eine Vernetzung der DNA-Stränge und fehlerhafte Basenpaarungen, was eine Störung der Nukleinsäuresynthese zur Folge hat. Es wirkt auf Lymphozyten (→ immunsuppressive Wirkung) und Tumorzellen (→ Zytostatikum, zellphasenunspezifisch).

Indikationen

- Autoimmunerkrankungen, z. B. bei Therapieresistenz einer rheumatoiden Arthritis
- Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen bei Z.n. Transplantation
- Medikamentöse Knochenmarkaplasie vor einer Knochenmarktransplantation
- Zytostatikum.

Pharmakokinetik

Cyclophosphamid ist ein Prodrug. Bei der Metabolisierung entsteht u. a. Acrolein, das eine **hämorrhagische Zystitis** bewirkt. Durch Gabe von **Mesna** wird Acrolein gebunden und als nichttoxisches Produkt renal eliminiert.

Unerwünschte Wirkungen

- Panzytopenie
- Kardiomyopathie
- **Hämorrhagische Zystitis.** Vermeidbar durch Gabe von Mesna.

Azathioprin

Antimetabolit: Purinanalogon. Es hemmt die Purinsynthese und DNA-Replikation. Es wirkt insbesondere auf T- und B-Lymphozyten (→ immunsuppressive Wirkung).

Indikationen

- Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen insbesondere bei Z.n. Nierentransplantation in Kombination mit Prednisolon und Ciclosporin A
- **Chronisch entzündliche Darmerkrankungen** (→ Kap. 10)
- Rheumatoide Arthritis
- **Autoimmunhepatitis in Kombination mit einem Glukokortikoid.**

Pharmakokinetik

Azathioprin ist ein Prodrug und wird in der Leber über die Thiopurin-Methyltransferase zum 6-Mercaptopurin metabolisiert. 6-Mercaptopurin wird dann nach mehreren Abbauschritten von der Xanthinoxidase abgebaut.

Allopurinol (→ Kap. 12) hemmt als Urikostatikum die Xanthinoxidase und erhöht dadurch die Toxizität von Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin.

Unerwünschte Wirkungen

- Thrombozytopenie, Leukopenie
- Cholestatische Hepatitis.

Weitere Immunsuppressiva

- **Glukokortikoide** hemmen u. a. die Bildung von Interleukin-1 und 2 und dadurch auch die Aktivierung von T-Lymphozyten (→ Kap. 3)
- **Methotrexat** (→ Therapie der rheumatoiden Arthritis).

Zur Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen bei Z.n. Transplantation werden auch noch folgende Immunsuppressiva verwendet:
- Mycophenolat-Mofetil: hemmt die Purin- und DNA-Synthese in Lymphozyten
- Sirolimus: hemmt Zellproliferation, Tumorwachstum, Angiogenese
- Muromonab-CD3-Antikörper gegen T-Lymphozyten: bei akuten Abstoßungsreaktionen.

CHECK-UP

- ☐ Nennen Sie unerwünschte Wirkungen und beschreiben Sie die Pharmakokinetik von Ciclosporin A.
- ☐ Welche unerwünschte Wirkung verursacht Cyclophosphamid, die durch Zugabe von Mesna verhindert werden kann?
- ☐ Was müssen Sie beachten, wenn Sie bei einem Patienten eine Hyperurikämie behandeln wollen, der im Rahmen eines Morbus Crohn mit Azathioprin behandelt wird?

Immunmodulatoren

Wirkstoffe
- Interferone α, β, γ
- Interleukine
- Koloniestimulierende Faktoren.

Wirkmechanismus und Anwendung
Bei den Immunmodulatoren handelt es sich um verschiedene Zytokine, die das Wachstum und die Differenzierung von Zellen, insbesondere des hämatopoetischen Systems, regulieren.

Interferone

Immunmodulierend, antiviral und antiproliferativ.

Indikationen
- Interferon α:
  - Maligne Erkrankungen: Kaposi-Sarkom, kutane T-Zell-Lymphome, Haarzellleukämie, CML
  - **Chronische Hepatitis B und C**: Anwendung des pegylierten Interferons (Peginterferon α) in Kombination mit Ribavirin (→ Kap. 18)
- Interferon β: schwere Virusinfektion, **multiple Sklerose**
- Interferon γ: chronische Granulomatose.

Unerwünschte Wirkungen
Bei Interferonen treten häufig Nebenwirkungen auf:
- **Grippeähnliche Symptome: Fieber, Myalgien, Arthralgien**
- Leukopenie oder Panzytopenie
- Gastrointestinale Störungen
- Hepato- und nephrotoxisch.

Interleukine

Regulieren u. a. die Funktion von Lymphozyten. Interleukin-2 wird beim metastasierenden Nierenkarzinom angewandt.

Koloniestimulierende Faktoren

- Erythropoetin: Anwendung bei renaler Anämie
- Wachstumsfaktoren für Granulozyten (G-CSF. Wirkstoffe: Filgrastim, Lenograstim): bei zytostatikainduzierter Knochenmarkschädigung.

CHECK-UP

Welche Nebenwirkungen haben Interferone?

Zytostatika

Wirkstoffklassen

- Alkylierende Substanzen, Mitosehemmer, Topoisomerasehemmer
- Hydroxyharnstoff
- Zytostatische Antibiotika
- Antimetaboliten
- Hormone und Antihormone
- Enzyme und Differenzierungsinduktoren
- Antikörper
- Hemmstoffe von Tumorsignalwegen.

Alkylanzien, Mitose- und Topoisomerasehemmer

Alkylierende Substanzen. Vernetzen DNA-Stränge und führen zu fehlerhaften Basenpaarungen. Dadurch wird die Nukleinsäuresynthese und Zellteilung gestört. Sie sind in allen Zellphasen wirkungsvoll

Mitosehemmer. hemmen die Mitose durch Beeinflussung des Spindelapparats. Sie wirken phasenspezifisch in der Metaphase der Mitosephase

Tab. 14.3 Wirkmechanismus und Anwendung von Zytostatika aus der Gruppe der Alkylanzien, Mitose- und Topoisomerasehemmer

Zytostatikum	Anwendung als Zytostatikum	Besonderheiten
Cyclophosphamid Alkylanz	Breites Spektrum. Außerdem Immunsuppressivum	Hämorrhagische Zystitis als Nebenwirkung (→ Immunsuppressiva)
Platinkomplexe (Cis-, Carbo-, Oxaliplatin) Alkylanz	Breites Spektrum • Oxaliplatin bei Kolonkarzinom • Cis-, Carboplatin u. a. bei Karzinomen des Urogenitaltrakts, Lunge	• Nephro-, oto-, neurotoxisch • Starke Knochenmarkdepression bei Carboplatin
Chlorambucil Alkylanz	CLL	
Melphalan Alkylanz	Plasmozytom	
Pro-, Dacarbazin Alkylanz	Lymphome	
Temozolomid Alkylanz	Hirntumoren	Sehr lipophil: gut ZNS-gängig, vollständige orale Resorption
Busulfan Alkylanz	CML, Hochdosischemotherapie für Knochenmarktransplantation	Lungenfibrose als Nebenwirkung
Vinca-Alkaloide (Vincristin, Vinblastin) Mitosehemmer	Breites Spektrum	Neurotoxisch: Polyneuropathie, Reflexausfall, Ataxie, Paresen
Taxane (Paclitaxel) Mitosehemmer	Ovarial-, Mamma-, Bronchial-Ca	Myelosuppression und schwere allergische Reaktion: Prämedikation mit Dexamethason und Antihistaminika
Topotecan Topoisomerase-I-Hemmer	Kolon-, Ovarial-Ca	• Akutes cholinerges Syndrom durch Hemmung der Acetylcholinesterase: Therapie mit Atropin • Schwere Diarrhö
Etoposid Topoisomerase-II-Hemmer	Lymphome, AML, Bronchial-, Hoden-, Chorion-Ca	

Topoisomerasehemmer. Hemmen die Topoisomerase I und bewirken DNA-Einzelstrangbrüche oder die Topoisomerase II und bewirken DNA-Doppelstrangbrüche.

Hydroxyharnstoff

Blockiert die DNA-Synthese. Es wirkt zellphasenspezifisch und blockiert den Übergang von der G_1-Phase in die S-Phase. Hydroxyharnstoff wird zur Therapie myeloproliferativer Erkrankungen (CML, Polycythaemia vera) angewandt.

Zytostatische Antibiotika

Anthracycline. Doxorubicin, Daunorubicin: hemmen u. a. die DNA- und RNA-Synthese. Sie werden bei Leukämien, Lymphomen und verschiedenen soliden Tumoren eingesetzt. Anthracycline sind irreversibel **kardiotoxisch**.

Bleomycin. Bewirkt eine Störung der DNA-Synthese und wirkt zellphasenspezifisch in der G_2- und M-Phase. Anwendung: Plattenepithelkarzinome, Lymphome, Hodentumoren. Unerwünschte Wirkungen sind **interstitielle Pneumonie, Lungenfibrose, Sklerodermie**.

Actinomycin, Mitomycin. Alkylierende Substanzen. Actinomycin wird bei Hoden- und Chorion-Ca, Mitomycin bei Pankreas-Ca angewandt.

Antimetaboliten

Methotrexat. Folsäureantagonist (→ Therapie der rheumatoiden Arthritis). Als Zytostatikum wird es bei Leukämien, Lymphomen, soliden und zerebralen Tumoren angewandt. Außerdem Anwendung als Immunsuppressivum.

6-Mercaptopurin. Purinanalogon. Es hemmt die Purin-de-novo-Synthese und dadurch die DNA- und RNA-Synthese. Es wird bei Leukämien angewandt. 6-Mercaptopurin wird über die Xanthinoxidase metabolisiert. Bei Anwendung von Allopurinol als Urikostatikum wird die Xanthinoxidase gehemmt → Die Dosis von 6-Mercaptopurin muss reduziert werden (→ Kap. 12).

5-Fluorouracil (5-FU), Cytosinarabinosid (= Cytarabin, Ara-C), Gemcitabin. Pyrimidinanaloga. Sie hemmen die DNA-Synthese und wirken zellphasenspezifisch in der S-Phase.

- 5-FU: bei kolorektalen Tumoren und Mamma-Ca
- Cytosinarabinosid bei AML
- Gemcitabin bei Pankreas-Ca.

Hormone und Antihormone

Werden bei hormonabhängigen Tumoren angewandt. Die meisten Wirkstoffe sind ausführlicher in → Kapitel 3 dargestellt.

- **Tamoxifen** (Estrogenrezeptormodulator): Mamma-Ca
- **Aminoglutethimid, Anastrozol, Letrozol** (Aromatasehemmer): Mamma-Ca in der Postmenopause
- **Buserelin** (GnRH-Analogon): Prostata-, Mamma-Ca
- **Cyproteronacetat, Flutamid** (Androgenrezeptorantagonisten): Prostata-Ca
- **Gestagene** (Aufhebung der proliferativen Effekte der Estrogene): Endometrium-, Mamma-Ca
- **Glukokortikoide** (antiproliferativer Effekt): Leukämien und als Zusatztherapie bei Bestrahlung des Kopfs – Vermeidung eines Hirnödems – und zur antiemetischen Therapie.
- **Mitotane** (Steroidbiosynthesehemmer): wird beim Karzinom der Nebennierenrinde eingesetzt. Es hemmt nicht nur die Steroidsynthese sondern wirkt auch adrenotoxisch und bewirkt Nekrosen der Nebennierenzellen.

Enzyme und Differenzierungsinduktoren

- **Asparaginase:** hydrolysiert Asparagin zur Asparaginsäure und senkt dadurch den Asparaginspiegel. Asparagin stellt für einige Tumoren eine essenzielle Aminosäure dar, nicht jedoch für normale Körperzellen. Anwendung: akute Leukämien
- **All-trans-Retinsäure** (Tretinoin) wirkt über einen Kernrezeptor und hemmt die Proliferation von Promyelozyten. Anwendung: akute promyeloische Leukämie
- **Thalidomid** wurde ursprünglich als Schlafmittel verwendet (Contergan®). Der genaue antitumorale Wirkmechanismus ist unklar. Anwendung: multiples Myelom.

Antikörper

Antikörper sind gegen bestimmte Oberflächenmerkmale auf Tumorzellen gerichtet. Sie bewir-

ken u. a. ein vermindertes Wachstum der Tumorzellen, eine antikörpervermittelte Zytotoxizität und Zellschädigung.

- **Trastuzumab**: gegen das HER2-Onkoprotein (Human epidermal growth factor receptor 2) gerichtet, das bei 20–30 % der Mammakarzinomzellen exprimiert wird. Anwendung: metastasiertes Mamma-Ca mit HER2-Expression
- **Cetuximab**: Antikörper gegen EGFR (Epidermal growth factor receptor). Anwendung: metastasiertes Kolon-Ca mit EGFR-Expression
- **Rituximab**: Antikörper gegen CD20 auf B-Zellen. Anwendung: B-Zell-Lymphome
- Alemtuzumab: Antikörper gegen CD52 auf B- und T-Zellen. Anwendung: CLL
- Bevacizumab: Antikörper gegen VEGF (Vascular endothelial growth factor). Anwendung: kolorektales Ca.

Hemmstoffe von Tumorsignalwegen

- Imatinib: hemmt die Proteintyrosinkinase. Anwendung: CML
- Bortezomib: Proteasomeninhibitor. Anwendung: multiples Myelom
- Sunitinib: Tyrosinkinasehemmer. Anwendung: Nieren-Ca.

Unerwünschte Wirkungen der Zytostatika

Zu den hoch emetogenen Zytostatika zählen: Cisplatin, Cyclophosphamid, Dacarbazin.

Da Zytostatika kaum zwischen Tumorzellen und gesunden Zellen unterscheiden, bewirken sie schwere Nebenwirkungen. Besonders betroffen sind Gewebe mit einer hohen Proliferations- und Regenerationsrate. Wichtige toxische Wirkungen von Zytostatika sind:

- Frühreaktion: Erbrechen, Fieber
- Spätreaktion:
  - Gastrointestinale Beschwerden, Mukositis, Stomatitis
  - Knochenmarksuppression: Thrombo-, Leukopenie, Anämie
  - Haarausfall
  - Hepatotoxizität
  - Entstehung von Zweittumoren
  - Infertilität, Teratogenität
  - Hyperurikämie durch Zytolyse.

Therapie der Emesis → Kap. 10.

- Leichte Emesis: Metoclopramid ± Dexamethason
- Mittlere Emesis: Dexamethason
- Schwere Emesis: Ondansetron ± Dexamethason. Neu: Aprepitant.

Substanzspezifische unerwünschte Wirkungen:

- Kardiotoxizität: Anthracycline (Doxorubicin, Daunorubicin), Trastuzumab
- Neurotoxizität: Vinca-Alkaloide (insbesondere Vincristin), Taxane (Paclitaxel), Platinkomplexe (Cisplatin, Oxaliplatin), Cytarabin
- Nephrotoxizität: Platinkomplexe (Cisplatin, Carboplatin), Methotrexat, Mitomycin, Gemcitabin
- Ototoxisch: Platinkomplexe
- Hämorrhagische Zystitis: Cyclophosphamid
- Lungenfibrose: Bleomycin.

CHECK-UP

- ☐ Welche Substanzen sind sowohl Zytostatikum als auch Immunsuppressivum und wie wirken sie?
- ☐ Nennen Sie die typischen unerwünschten Wirkungen folgender Zytostatika: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Cisplatin, Bleomycin.
- ☐ Welche Zytostatika wirken phasenspezifisch in der M-Phase der Mitose?

15 Anästhetika und Muskelrelaxanzien

Lokalanästhetika

Wirkstoffe

- Säureamide: Bupivacain, Lidocain, Mepivacain, Prilocain, Ropivacain
- Ester – heutzutage selten angewandt: Procain, Tetracain. Historisch: Cocain.

Lokalanästhetika enden typischerweise auf **-cain**.

Wirkmechanismus

Lokalanästhetika blockieren die Fortleitung von Aktionspotenzialen. Sie **hemmen spannungsabhängige Natriumkanäle** und dadurch den Natriumeinstrom (→ Abb. 15.1). Sie wirken von intrazellulär, d. h. sie müssen in die Zelle diffundieren. Die Diffusion ist nur im nichtionisierten Zustand möglich, die Hemmung des Natriumkanals von intrazellulär jedoch nur im ionisierten Zustand.

Wirkungen

Die Wirkung ist abhängig vom pH-Wert, da dadurch der Ionisationsgrad der Lokalanästhetika beeinflusst wird. Im entzündeten Gewebe ist der pH-Wert niedrig → Ionisation ↑ → Penetration in Zelle ↓ → Wirkung nimmt ab.

Die Wirkung ist am besten bei einem kleinen Durchmesser und unmyelinisierten Nervenfasern. Bei gemischten Nerven gibt es eine typische Reihenfolge des Wirkungseintritts:

1. Autonome Fasern (C-Fasern): Vasodilatation, RR ↓
2. Temperaturfasern (Aδ-Fasern): Wärmegefühl
3. Schmerzfasern (Aγ-Fasern): Anästhesie
4. Fasern für Druck und Berührung (Aβ-Fasern): Sensibilität ↓
5. Motorische Fasern (Aα-Fasern): Paralyse.

Alle Lokalanästhetika bewirken eine Vasodilatation. **Ausnahme**: Cocain ist zusätzlich ein Re-uptake-Hemmer von Noradrenalin und Dopamin und bewirkt eine Vasokonstriktion. Aber: keine medizinische Anwendung von Cocain wegen des Abhängigkeitspotenzials.

Indikationen

- Oberflächenanästhesie (z. B. Augentropfen), Infiltrationsanästhesie (s.c.), Regionalanästhesie (i.v.), Leitungs-, Spinal-, Periduralanästhesie
- Lidocain: außerdem Antiarrhythmikum der Klasse IB (→ Kap. 6).

Durch den Zusatz von Vasokonstriktoren, z. B. Adrenalin oder das ADH-Analogon Felypressin, wird der Abtransport des Lokalanästhetikums vermindert. Dadurch verlängert sich die Wirkung des Lokalanästhetikums und es treten weniger systemische Nebenwirkungen auf.
Vasokonstriktoren dürfen aber nicht bei der Anwendung von Lokalanästhetika an den Akren verwendet werden: Gefahr der Minderdurchblutung bei Endgefäßen.

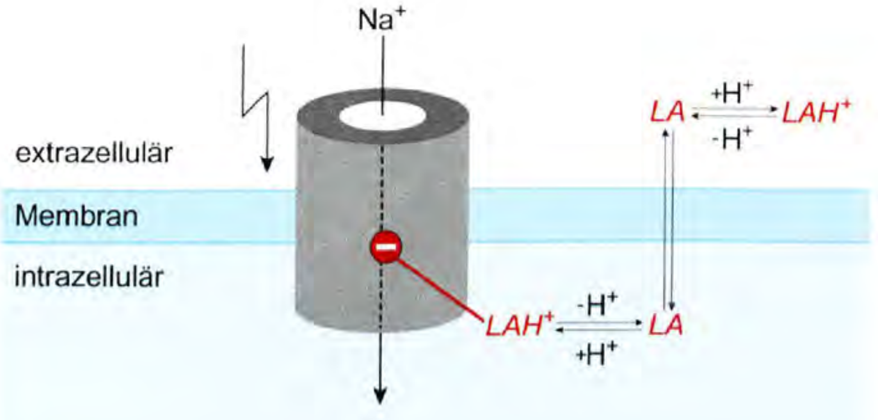


Abb. 15.1 Lokalanästhetika diffundieren im nichtionisierten Zustand (LA) in die Nervenzellen und hemmen von dort aus im ionisierten (LAH⁺) Zustand den Natriumkanal [V 485]

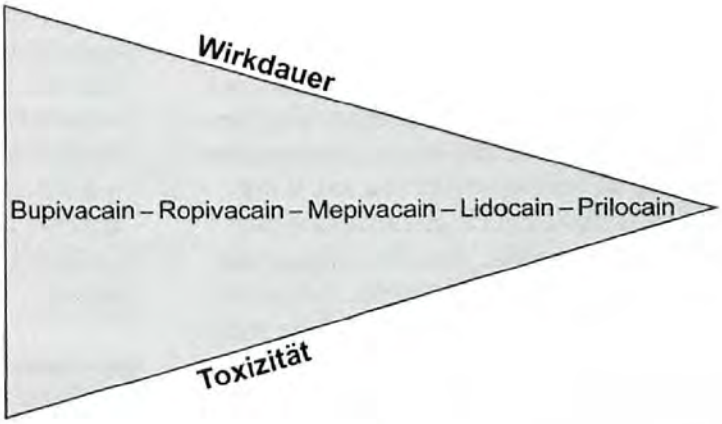


Abb. 15.2 Darstellung der Lokalanästhetika mit abnehmender Wirkdauer und Toxizität [V 485]

Pharmakokinetik

Unterschiedliche Wirkdauer (→ Abb. 15.2)
- Lang, bis 7 h: Bupivacain, Ropivacain
- Mittellang, 1–2 h: Mepivacain, Lidocain, Prilocain.

Nicht mehr oder kaum in Anwendung ist das kurz wirksame Procain: < 1 h.
Elimination durch Metabolismus:
- Amide: langsam in der Leber
- Ester (Procain, Tetracain): schnell, bereits im Blut und Gewebe durch die Cholinesterase.

Unerwünschte Wirkungen

- Herz: negativ chronotrop, dromotrop, inotrop, Herzrhythmusstörungen, RR ↓
- ZNS: Vigilanz ↓, Erregbarkeit ↑, Krämpfe
- Übelkeit, Erbrechen
- Prilocain: Methämoglobinämie
- Ester: allergische Reaktionen.

CHECK-UP

- ☐ Beschreiben Sie den Wirkmechanismus von Lokalanästhetika.
- ☐ Warum können Prozeduren im entzündeten Gewebe trotz Einsatz von Lokalanästhetika schmerzhaft sein?
- ☐ Was ist das erste, was ein Patient beim Anlegen einer Spinalanästhesie berichtet?

Narkotika

Wirkstoffe

- **Inhalationsnarkotika**
  - Anorganische Gase: Lachgas (Distickstoffmonoxid = N_2O)
  - Ether: Enfluran, Isofluran, Desfluran, Sevofluran. Historisch: Diethylether
  - Halogenierte Kohlenwasserstoffe: Halothan
- **Injektionsnarkotika**: Barbiturate (Thiopental), Propofol, Etomidat, Ketamin, injizierbare Benzodiazepine.

Indikationen

- Narkose:
  - Injektionsnarkotika zur Narkoseeinleitung
  - Inhalative (volatile) Narkotika zur Aufrechterhaltung der Narkose. **Ausnahme**: Sevofluran kann auch zur Einleitung einer Narkose verwendet werden
- Ketamin kann als starkes Analgetikum bei schmerzhaften Eingriffen oder Unfällen verwendet werden. Außerdem ist es wegen seiner broncholytischen Wirkung bei einer notwendigen Intubation bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zu bevorzugen
- Benzodiazepine: Prämedikation. Weitere Indikationen → Kapitel 17.

Inhalationsnarkotika

Wirkmechanismus und Wirkungen

Lipidtheorie: Narkotika lagern sich in die Lipidmembran der Neurone ein. Dabei bewirken sie u. a. physikalische Veränderungen der Membran und heben die neuronale Aktivität auf. Je lipophiler ein Narkotikum ist, desto stärker seine narkotische Wirkstärke. Aber dies allein erklärt nicht die Wirkung der Anästhetika, da Enantiomere der Narkotika die gleiche Lipophilie besitzen, aber nicht gleich narkotisch sind.

Spezifische Bindung an Rezeptoren: Narkotika beeinflussen die Ionenleitfähigkeit von Kanälen durch direkte Rezeptorinteraktionen, insbesondere der inhibitorischen $GABA_A$- und Glycinrezeptoren. Die verschiedenen Inhalationsnarkotika unterscheiden sich in ihrer narkotischen Wirkstärke und weiteren Effekten (→ Tab. 15.1).

Pharmakokinetik

Die wichtigsten Parameter sind: anästhetische Potenz (MAC) und Löslichkeit.

- MAC: minimale alveoläre Konzentration, bei der 50 % der Patienten keine Abwehrbewegungen auf eine Hautinzision zeigen. Je kleiner MAC, umso größer ist die Potenz, also die narkotische Wirkstärke (→ Abb. 15.3)
- Die Löslichkeit eines Narkotikums im Blut (Blut-Gas-Verteilungskoeffizient λ) bestimmt die Zeit, die bis zum Ausgleich des Partialdrucks zwischen Inhalationsgemisch und Alveolarraum benötigt wird (→ Abb. 15.3)
- Aufnahme ins Gewebe: initial abhängig von der Organdurchblutung. Stark durchblutete Organe, wie das ZNS, nehmen Narkotika rasch auf. Später erfolgt eine Umverteilung in alle Kompartimente
- Pulmonale Elimination: besonders schnell bei Narkotika mit geringer Blut- und Lipidlöslichkeit, z. B. N_2O
- Die Substanzen werden unterschiedlich stark hepatisch metabolisiert: Halothan (20 %) > Sevofluran (3–5 %) > Enfluran (3 %) > Isofluran, Desfluran (< 1 %) > N_2O (0 %).

N_2O hat die schwächste narkotisierende Wirkung (MAC = 105 %). Durch eine alleinige N_2O-Inhalation ist keine tiefe Narkose zu erreichen. Die höchste Konzentration, die angewandt werden kann, liegt bei 70 %, der Rest muss O_2 sein. N_2O wird also mit anderen Anästhetika kombiniert und reduziert dabei deren MAC: Wirkungsverstärkung bei Kombination.

Je kleiner λ, desto geringer ist die Löslichkeit im Blut, umso schneller baut sich der Partialdruck im Alveolarraum und im Blut auf und umso schneller setzt die narkotisierende Wirkung ein. Das Abfluten ist dann auch besonders schnell. Das heißt N_2O und Desfluran fluten sehr schnell an/ab.

Unerwünschte Wirkungen

- Atemdepression: kontrollierte Beatmung erforderlich
- Blutdrucksenkung
- Sensibilisierung gegenüber Katecholaminen, insbesondere bei Halothan: Arrhythmie, Angina pectoris
- Maligne Hyperthermie: kann bei allen Inhalationsnarkotika auftreten insbesondere bei Halothan, **außer** bei N_2O
- N_2O: Gefahr der Diffusionshypoxie: N_2O verdrängt beim Abfluten die Alveolarluft inkl. O_2. Deshalb muss beim Ausleiten der Narkose die O_2-Konzentration erhöht werden.

Bei der Metabolisierung von Halothan kann eine Halothanhepatitis auftreten (Häufigkeit 1:100.000), die bei 50 % tödlich verläuft. Deshalb soll bei einer wiederholten Narkose innerhalb von 3 Monaten Halothan nicht erneut angewandt werden.

Tab. 15.1 Wirkungen der Inhalationsnarkotika. Als Muskelrelaxation wird die Verstärkung der Wirkung nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien verstanden

Narkotikum	Narkotische Wirkung	Analgesie	Muskelrelaxation
Halothan	++++	0	+
Enfluran, Isofluran	+++	+	+
Desfluran, Sevofluran	++	+	+
N_2O	+	+++	0

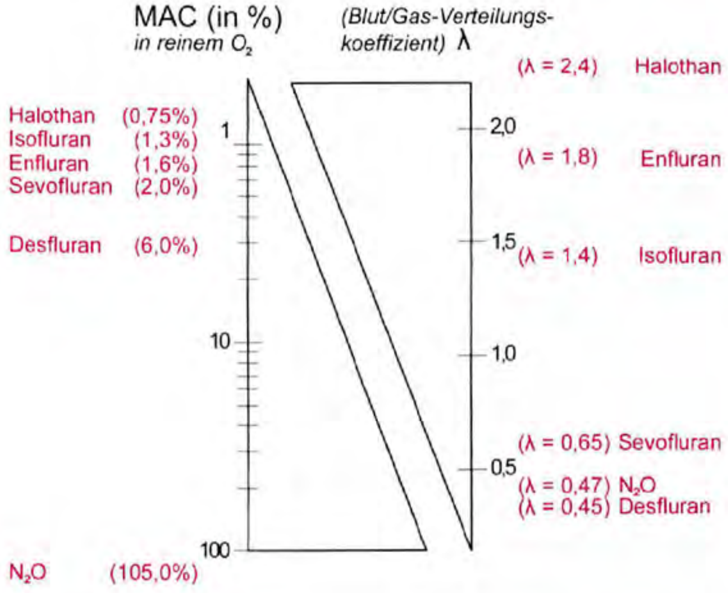


Abb. 15.3 Pharmakokinetik verschiedener Inhalationsnarkotika. Dargestellt ist links die MAC in Prozent (in reinem O_2) **zunehmend von oben nach unten** auf einer logarithmischen Skala sowie rechts der Blut/Gas-Verteilungskoeffizient (λ) **abnehmend von oben nach unten** auf einer linearen Skala [V 485]

Injektionsnarkotika

Injektionsnarkotika unterscheiden sich in ihren Wirkmechanismen. Einige besitzen zusätzliche Wirkungen (→ Tab. 15.2).

Benzodiazepine binden an eine spezifische Bindungsstelle im $GABA_A$-Rezeptor, bewirken eine Konformationsänderung des Rezeptors und erhöhen die Affinität für GABA. Sie öffnen also nicht direkt den Chloridkanal, sondern GABA ist dafür weiterhin notwendig. Der Antagonist (= Antidot) ist Flumazenil. Barbiturate hingegen öffnen direkt den Chloridkanal. Es gibt keinen Antagonisten. Die therapeutische Sicherheit der Barbiturate ist deshalb geringer als bei den Benzodiazepinen.

Tab. 15.2 Wirkmechanismus und zusätzlich zur Narkose auftretende Wirkungen der Injektionsnarkotika

Injektionsnarkotikum	Wirkmechanismus	Zusätzliche Wirkungen
Barbiturate (Thiopental)	Agonisten am inhibitorischen $GABA_A$-Rezeptor. Durch eine Stimulation des Rezeptors wird der Chlorideinstrom verstärkt → Hyperpolarisation → verminderte neuronale Aktivität	• Nicht analgetisch. In niedriger Dosierung sogar hyperalgesierend • Reduktion des intrakraniellen Drucks. Günstig in der Neurochirurgie
Propofol		• Leichte Muskelrelaxation • Reduktion des intrakraniellen Drucks. Günstig in der Neurochirurgie
Etomidat		• Nicht analgetisch, keine Muskelrelaxation • Nicht atem-, kardiodepressiv
Injizierbare Benzodiazepine		• Sedativ-hypnotisch • Zentral muskelrelaxierend • Anxiolytisch • Antikonvulsiv
Ketamin als Racemat, Esketamin (S-Enantiomer vom Ketamin)	Blockade von NMDA-Rezeptoren. Esketamin hat eine höhere Affinität und Wirkstärke als das Racemat. Dosierung ≈ 50 % des Racemats	• Stark analgetisch. Dissoziative Anästhesie: anterograde Amnesie + Analgesie • RR ↑, HF ↑. Keine Anwendung bei Herzinsuffizienz und Hypertonie • Keine Muskelrelaxation • Broncholytisch

Pharmakokinetik

- Rascher Wirkungseintritt innerhalb von Sekunden
- Kurze Wirkdauer bei einmaliger Gabe. Aufgrund der Umverteilung aus dem ZNS in die Muskulatur und ins Fettgewebe hält die narkotische Wirkung nur wenige Minuten an. Jede Nachinjektion bewirkt aber eine Kumulation und evtl. lang anhaltende Bewusstlosigkeit. Deshalb werden Injektionsnarkotika nicht zur Aufrechterhaltung der Narkose verwendet. **Ausnahme**: Propofol kumuliert nicht bei Nachinjektion und wird zur Aufrechterhaltung der Narkose i.v. verwendet, sogenannte totale intravenöse Anästhesie (→ Durchführung der Narkose)
- Alle Substanzen werden hepatisch metabolisiert. Bei Barbituraten ist das Cytochrom-P450-System daran beteiligt.

Barbiturate sind Enzyminduktoren.

Unerwünschte Wirkungen

- RR ↓. **Ausnahme** Ketamin: RR ↑
- Etomidat: spontane unkontrollierte Muskelkontraktionen bei der Einleitung
- Ketamin:
  - lebhafte Halluzinationen („Bad Trips"). Können durch Gabe von Benzodiazepinen vor der Ketamininjektion vermindert werden
  - Hypersalivation, RR ↑, intrakranieller Druck ↑
- Thiopental: bei akzidenteller intraarterieller Injektion kommt es zum Vasospasmus und Gangränbildung distal der Injektion. Therapie: Vasodilatation durch Papaverin oder Procain i.a. oder Blockade des Ganglion stellatum.

CHECK-UP

- ☐ Nennen Sie wichtige Daten der Pharmakokinetik von Inhalationsnarkotika.
- ☐ Beschreiben Sie die Pharmakodynamik verschiedener Injektionsnarkotika.
- ☐ Wodurch wird die kurze Wirkdauer von Injektionsnarkotika bedingt?

Muskelrelaxanzien

Wirkstoffe

Es gibt zentral wirksame Muskelrelaxanzien, die für die Muskelrelaxation bei der Intubation und Narkose keine Bedeutung besitzen: Benzodiazepine (Agonisten am $GABA_A$-Rezeptor) und Baclofen (Agonist am $GABA_B$-Rezeptor).
Für die Narkose wichtig sind die **peripher wirksamen Muskelrelaxanzien**:

- **Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien**: Alcuronium, Atracurium (Racemat. Ebenfalls wirksam ist die Cis-Form Cisatracurium), Mivacurium, Pancuronium, Rocuronium, Tubocurarin, Vecuronium
- **Depolarisierendes Muskelrelaxans**: Suxamethonium (Syn.: Succinylcholin).

Wirkmechanismus und Indikationen

Bei langer Dauer einer Suxamethoniumrelaxation oder bei hohen Dosen tritt eine Desensibilisierung der Nicotinrezeporen auf. Die Dauerdepolarisation wird aufgehoben und die Natriumkanäle gehen in einen aktivierbaren Ruhezustand über, sog. Phase-II-Block, vergleichbar mit der Wirkung nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien.

Pharmakokinetik

- Resorption: gering, deshalb i.v.-Anwendung
- Keine Penetration der Blut-Hirn-Schranke.

Wirkungseintritt.

- **Sehr schnell**: < 1 min: **Suxamethonium, Rocuronium**. Anwendung für Intubationen
- 2–4 min.: alle anderen nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien.

Wirkdauer.

- **Sehr kurz** (4–6 min): **Suxamethonium**
- **Kurz** (15 min): **Mivacurium**

Tab. 15.3 Wirkmechanismus und Indikationen von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien und Suxamethonium als depolarisierendes Muskelrelaxans

Muskelrelaxans	Nichtdepolarisierend	Suxamethonium
Wirkmechanismus	**Kompetitiver Antagonismus am Nicotinrezeptor** der motorischen Endplatte. Dadurch wird die Wirkung von Acetylcholin aufgehoben. Es findet **keine Depolarisation** statt → Muskelrelaxation	**Agonismus am Nicotinrezeptor** der motorischen Endplatte. Suxamethonium bindet viel länger als Acetylcholin an den Rezeptor → **Dauerdepolarisation.** Die Natriumkanäle verweilen im inaktiv-geschlossenen Zustand und sind nicht mehr aktivierbar (**Depolarisationsblock**) → Muskelrelaxation
Indikation	• Muskelrelaxation bei OP • Rocuronium: Muskelrelaxation zur Intubation • Vermeiden von Muskelkrämpfen bei Vergiftungen mit Strychnin, Infektionskrankheiten, z. B. Tollwut, Tetanus • Elektroschockbehandlungen in der Psychiatrie	Muskelrelaxation zur Intubation. Gut geeignet wegen des sehr schnellen Wirkungseintritts und der kurzen Wirkdauer

- Mittel (20 min): Atracurium, Rocuronium, Vecuronium
- Lang (60 min): Tubocurarin, Pancuronium, Alcuronium.

Eliminierungswege. Es gibt 4 verschiedene:

1. Metabolismus durch die **Pseudocholinesterase** im Blut und in der Leber: Mivacurium, Suxamethonium: Deshalb haben beide Substanzen eine kurze/sehr kurze Wirkdauer
2. **Hofmann-Eliminierung** (nichtenzymatischer Austritt des Stickstoffs, **unabhängig von der Leber- und Nierenfunktion**): Atracurium, ebenso seine Reinform Cisatracurium
3. Überwiegend **biliär**: Vecuronium, Rocuronium
4. Überwiegend unverändert **renal**: alle anderen nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien.

Bei einem Cholinesterasemangel (genetisch bedingt [Homozygote 1:1.000] oder bei einer Leberinsuffizienz) kumulieren Suxamethonium und Mivacurium und ihre Wirkung hält lange an. Die Patienten müssen dann kontrolliert beatmet werden oder die Cholinesterase wird substituiert.

Unerwünschte Wirkungen

Unerwünschte Wirkungen sind besonders ausgeprägt bei Suxamethonium – daher ungeeignet zur Daueranwendung – und beim Tubocurarin (→ Tab. 15.4).

Tab. 15.4 Unerwünschte Wirkungen von nichtdepolarisierenden und depolarisierenden Muskelrelaxanzien

Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien	Suxamethonium
• Histaminfreisetzung aus Mastzellen (RR ↓, Erythem, Bronchospasmus): – Besonders stark bei Tubocurarin – Keine Histaminfreisetzung bei Vecuronium und Cisatracurium – Schwache Histaminfreisetzung bei allen anderen Substanzen • Verstärkung der Symptome einer myasthenen Krise bei Myasthenia gravis	
• Antagonismus an ganglionären sympathischen Nicotinrezeptoren: RR ↓, HF ↓. **Ausnahme:** Pancuronium steigert RR und HF durch Hemmung des Noradrenalin-Re-uptakes • Blockade an Muskarinrezeptoren: HF ↑	• Muskelkaterartige Schmerzen: Initial entstehen Muskelkontraktionen durch die Depolarisation, bevor die Dauerdepolarisation eine Relaxation bewirkt. Die vorherige Gabe eines nichtdepolarisierenden Muskelrelaxans kann das verhindern (Präcurarisierung). • Augeninnendruck ↑ • Hyperkaliämie • Maligne Hyperthermie • Stimulation muskarinerger und ganglionärer Nicotinrezeptoren

Decurarisierung

Als Decurarisierung bezeichnet man die Beendigung der Wirkung nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien durch Acetylcholinesterasehemmer, z. B. Neostigmin.

Durch Hemmung der Cholinesterase steigt der Acetylcholinspiegel an und verdrängt das Muskelrelaxans vom **Nicotinrezeptor** der motorischen Endplatte. Es erhöht sich aber auch der Acetylcholinspiegel an **muskarinergen** Rezeptoren. Unerwünschte Wirkungen sind: Bradykardie, Hypersalivation, die wiederum durch Atropin aufgehoben werden können. Deshalb **Kombination von Neostigmin und Atropin** beim Decurarisieren

Anwendung: beim Ausleiten der Narkose bei Überhang von Muskelrelaxanzien.

> Acetylcholinesterasehemmer wie Neostigmin sind das Antidot nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien. Die Wirkung von Suxamethonium ist jedoch nicht durch Neostigmin aufhebbar. **Ausnahme**: Tritt der Phase-II-Block ein, so schwächt Neostigmin auch die Wirkung von Suxamethonium ab.

Maligne Hyperthermie

Es handelt sich um eine autosomal-dominant vererbte Kalziumtransportstörung. Häufigkeit: 1:50.000 Operationen.

- Auslöser: Inhalationsnarkotika, Suxamethonium
- Pathophysiologie: massive Kalziumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischem Retikulum mit der Folge einer gesteigerten Muskelaktivität
- Symptome: Temperatur ↑↑, Hyperkapnie, HF ↑, RR ↓, Zyanose, Hyperkaliämie, Muskelrigidität, metabolische Azidose
- Medikamentöse Therapie:
  - Beendigung der Narkose
  - **Dantrolen**: hemmt die Kalziumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum
  - Natriumbikarbonat zur Azidosetherapie.

CHECK-UP

- ☐ Wie wirken periphere Muskelrelaxanzien?
- ☐ Muskelrelaxanzien unterscheiden sich sehr stark in ihrer Pharmakokinetik. Nennen Sie die Substanzen, bei denen die Wirkung sehr schnell eintritt und sich deshalb für die Intubation eignen! Welche Substanzen weisen eine kurze Wirkdauer auf und warum? Welche Substanzen können Sie unabhängig auch bei Leber- und Niereninsuffizienz einsetzen und warum?
- ☐ Nennen Sie die unerwünschten Wirkungen von Suxamethonium.

Durchführung der Narkose

Balancierte Anästhesie

Standardverfahren in der Allgemeinanästhesie. Umfasst die Kombination aus:

1. Opioidanalgetikum: Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil oder Remifentanil
2. Inhalationsnarkotikum: Isofluran, Enfluran, Desfluran, Sevofluran
3. Einleitungshypnotikum: Propofol, Etomidat.

Zur Intubation ist immer, für die Operation meist, die Gabe eines Muskelrelaxans erforderlich.

Durchführung der Intubationsnarkose:

- Präoxygenierung
- Starkes Opioidanalgetikum, z. B. Fentanyl, und ggf. Sedierung mit Benzodiazepin, z. B. Midazolam
- **Narkoseeinleitung mit einem Injektionsnarkotikum**, z. B. Propofol
- Ggf. Präcurarisierung, z. B. mit Pancuronium
- Muskelrelaxation mit einer schnell wirksamen Substanz, z. B. Suxamethonium
- Intubation
- Beatmung und **Aufrechterhaltung der Narkose mit einem Gemisch verschiedener Inhalationsnarkotika**, z. B. 70 % Lachgas, 30 % O_2, 1,0–1,2 % Isofluran

- Aufrechterhalten der Relaxation mit einem nichtdepolarisierenden Muskelrelaxans, z. B. Pancuronium
- Ausleiten: Narkosegase abstellen, O_2 auf 100 % erhöhen, Extubation bei Spontanatmung
- Bei Überhang von Muskelrelaxanzien: Decurarisierung mit Neostigmin + Atropin.

Totale intravenöse Anästhesie (TIVA)

Alle zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose benötigten Medikamente werden intravenös gegeben. Keine Narkosegase notwendig:

- Propofol + starkes Analgetikum (z. B. Fentanyl) + kurz wirksames Muskelrelaxans (Mivacurium)
- Aufrechterhaltung der Narkose mit Propofol
- Anwendung bei kurzen, ambulanten Operationen zur intravenösen Kurznarkose.

Neuroleptanalgesie (NLA)

Kombination eines **Neuroleptikums** mit einem **Opioid**. Das Neuroleptikum induziert keinen Schlaf und keine Amnesie, wohl aber einen Zustand der Gleichgültigkeit. Der Patient ist also während der Operation wach und ansprechbar, aber sediert, angstfrei, psychisch indifferent und analgesiert. Die NLA hat jedoch an Bedeutung verloren.

Anwendung bei **kleineren Eingriffen**, z. B. Endoskopien.

Als modifizierte Form kann man die Kombination aus einem Benzodiazepin, z. B. Midazolam oder Diazepam, mit einem starken Analgetikum, z. B. Fentanyl, ansehen, das auf Intensivstationen zur Sedierung der Patienten angewandt wird.

CHECK-UP

- ☐ Welche Medikamente müssen Sie sich vorbereiten, wenn Sie einen Patienten für eine elektive Operation intubieren möchten? Erläutern Sie auch kurz, wofür Sie diese Medikamente anwenden.
- ☐ Was machen Sie bei einem Patienten, der zwar schon extubiert ist, aber bei dem Sie noch Zeichen eines Narkoseüberhangs feststellen können?

16 Antiepileptika und Antiparkinsonmittel

Antiepileptika

Wirkstoffe und Wirkmechanismen

Die Wirkstoffe sind in → Tabelle 16.1 und Abbildung 16.1 im Zusammenhang mit ihren Wirkmechanismen aufgeführt. Prinzipiell gibt es derzeit vier wichtige Wirkprinzipien:

1. **Verstärkung des Chlorideinstroms über den $GABA_A$-Rezeptor**, z. B. durch Stimulation des Rezeptors oder Erhöhung der GABA-Konzentration: Der Chlorideinstrom in die Zelle bewirkt eine Hyperpolarisation und damit verminderte Erregbarkeit
2. **Hemmung spannungsabhängiger Natriumkanäle**: Dadurch wird die Frequenz von Aktionspotenzialen reduziert und insbesondere hochfrequente Salven wie bei der Epilepsie gehemmt
3. **Hemmung spannungsabhängiger Kalziumkanäle**: Dadurch wird die neuronale Aktivität vermindert
4. **Hemmung der Wirkung exzitatorischer Neurotransmitter**: Rezeptorantagonisten können die exzitatorische Wirkung von Glycin und Glutamat aufheben.

Indikationen

Anwendung der Antiepileptika für eine fokale oder generalisierte Epilepsie → Tabelle 16.1. Einige Antiepileptika besitzen Indikationen außerhalb der Epilepsie:

- Carbamazepin:
  - Trigeminusneuralgie, neuropathische Schmerzen, Schmerzadjuvans (→ Kap. 13)
  - Manie, Intervallprophylaxe der Depression (→ Kap. 17)
- Phenytoin: Antiarrhythmikum (→ Kap. 6), Trigeminusneuralgie (→ Kap. 13)
- Barbiturate: Injektionsnarkotikum (Thiopental, → Kap. 15)
- Valproat: Manie (→ Kap. 17), Langzeitprophylaxe bei Clusterkopfschmerz (→ Kap. 13)
- Gabapentin: neuropathische Schmerzen (→ Kap. 13)
- Benzodiazepine: Tranquilizer, Muskelrelaxans, Schlafmittel, Prämedikation (→ Kap. 17).

Pharmakokinetik

Die meisten Antiepileptika werden in der Leber metabolisiert.

Tab. 16.1 Wichtige Antiepileptika mit Wirkmechanismus und Indikation (nach den Leitlinien 2008). Die Reihenfolge der Substanzen richtet sich im Wesentlichen nach der Häufigkeit und Wichtigkeit bei der Anwendung der Antiepileptika. Abkürzungen: FE: fokale Epilepsie, GE: generalisierte Epilepsie, LGS: Lennox-Gastaut-Syndrom (myoklonisch-astatische Petit-mal-Anfälle)

Wirkstoffe	Wirkmechanismus	Indikation
Valproat	Hemmung des GABA-Abbaus + Hemmung spannungsabhängiger Na^+- und Ca^{2+}-Kanäle	Fokale und generalisierte Epilepsie
Topiramat	Erhöhung der GABA-Aktivität am $GABA_A$-Rezeptor + Hemmung spannungsabhängiger Na^+-Kanäle + Hemmung der exzitatorischen Wirkung von Glutamat	
Lamotrigin	Hemmung spannungsabhängiger Na^+-Kanäle	
Levetiracetam	u. a. vermehrte Freisetzung von GABA	
Phenobarbital	Aktivierung des $GABA_A$-Rezeptors	
Benzodiazepin	Aktivierung des $GABA_A$-Rezeptors	Akut: fokale und generalisierte Epilepsie
Carbamazepin, Phenytoin	Hemmung spannungsabhängiger Na^+-Kanäle	Fokale Epilepsie
Gabapentin	Erhöhung der GABA-Synthese + Hemmung spannungsabhängiger Ca^{2+}-Kanäle	
Vigabatrin	Hemmung der GABA-Transaminase → GABA-Konzentration ↑	
Ethosuximid	Hemmung spannungsabhängiger Ca^{2+}-Kanäle vom T-Typ	Nur Absencen
Felbamat	Hemmt u. a. die exzitatorische Wirkung von Glycin	Nur LGS

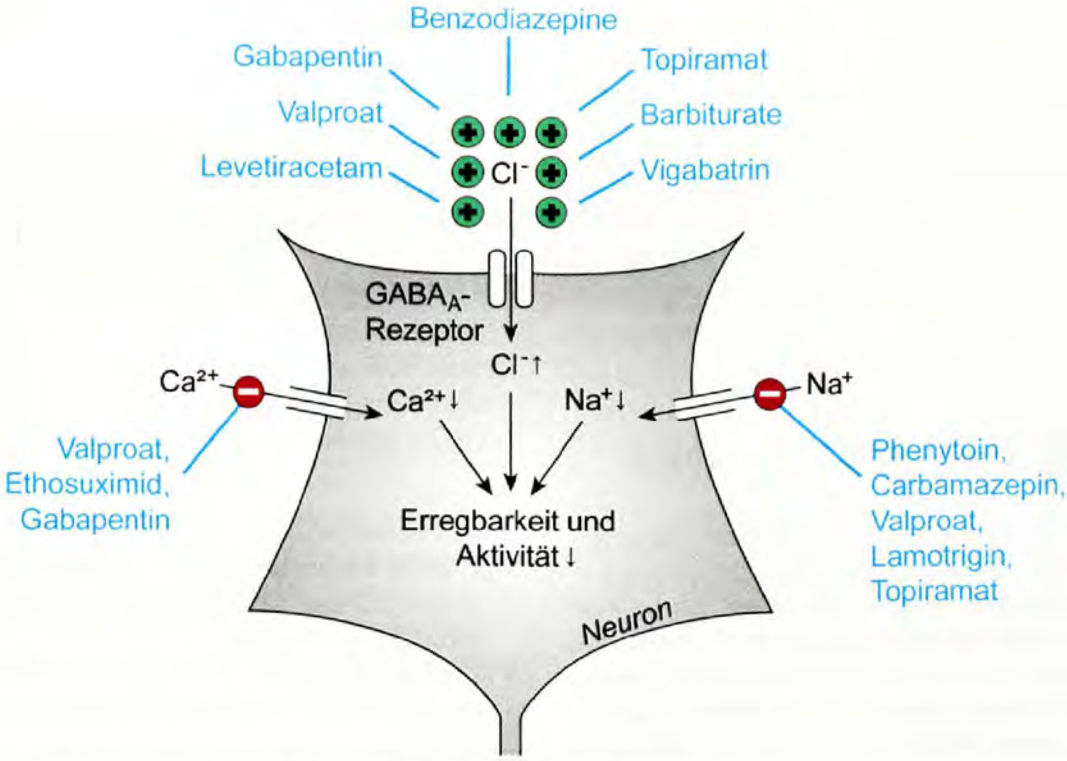


Abb. 16.1 Angriffspunkte wichtiger Antiepileptika

Enzyminduktoren sind: Carbamazepin, Phenytoin und das Barbiturat Phenobarbital.
Folge:
- Gesteigerter Folsäuremetabolismus → Anämie
- Gesteigerter Vitamin-D-Abbau → Osteoporose
- Zahlreiche Medikamenteninteraktionen: Abschwächung der Wirkung u. a. von Cumarinen, Digitoxin, Kontrazeptiva, Theophyllin.

Weitere substanzspezifische Parameter der Pharmakokinetik:
- Durch die Enzyminduktion wird bei einer Daueranwendung von Carbamazepin die eigene HWZ von 35 h auf 6 h reduziert. Ein Derivat vom Carbamazepin – Oxcarbazepin – weist eine geringere Enzyminduktion auf und löst zunehmend Carbamazepin in der Anwendung ab.
- Phenytoin besitzt eine lineare Elimination (Kinetik 0. Ordnung): Bei nur geringer Dosiserhöhung steigt die Plasmakonzentration überproportional an
- Neben Phenobarbital ist Primidon ein Antiepileptikum, das jedoch nur noch selten eingesetzt wird. Es wird z. T. in Phenobarbital metabolisiert.

Tab. 16.2 Unerwünschte Wirkungen einiger Antiepileptika

Antiepileptikum	Unerwünschte Wirkungen
Carbamazepin	• **Somnolenz, Hyponatriämie,** Ataxie, Diplopie • Leukopenie • Allergie bis hin zum Lyell-Syndrom
Phenytoin	• Ataxie • **Gingivahyperplasie** • Hypertrichose
Barbiturate, z. B. Phenobarbital	• Sedation, Ataxie • Nausea, Emesis
Benzodiazepin	Toleranzentwicklung bei Daueranwendung. Weitere Details → Kapitel 17

Unerwünschte Wirkungen

Zu den gut verträglichen Antiepileptika zählen Lamotrigin, Gabapentin und Valproat.
Eine zwar seltene, aber wichtige Nebenwirkung unter **Valproat** ist das Auftreten einer **toxischen Hepatitis,** insbesondere bei Kindern. Weitere substanzspezifische unerwünschte Wirkungen sind in der → Tabelle 16.2 aufgelistet.

Prokonvulsive Substanzen und Zustände

- Neuroleptika, trizyklische Antidepressiva
- Glukokortikoide. Ausnahme: Bei Blitz-Nick-Salaam-Krämpfen wirken sie prophylaktisch
- Antibiotika: Gyrasehemmer, Überdosierung von Penicillin
- Alkoholentzug.

CHECK-UP

- ☐ Über welche Mechanismen können antiepileptische Wirkungen erzielt werden und nennen Sie jeweils ein dazugehöriges Medikament?
- ☐ Welche Antiepileptika sind Enzyminduktoren? Was bedeutet das für die Therapie?

Therapie der Epilepsie

Eine medikamentöse antiepileptische Therapie wird bei erhöhter Epileptogenität bereits nach dem ersten Anfall eingeleitet, sonst üblicherweise nach dem Auftreten eines zweiten Anfalls. Es handelt sich häufig um eine lebenslange Therapie. Nebenwirkungen und Wechselwirkungen der Antiepileptika müssen berücksichtigt werden. Enzyminduktoren sind deshalb heutzutage nur noch Mittel 2. Wahl.

Die Therapie beginnt als Monotherapie mit dem Medikament der 1. Wahl (s. u.). Ist sie nicht erfolgreich, wird auf ein Medikament der 2. Wahl umgestellt. Erst danach erfolgt eine Kombinationstherapie.

Generalisierte Epilepsie

- **1. Wahl: Valproat**
- 2. Wahl:
  - Topiramat. Gleiche Wirksamkeit wie Valproat, jedoch nicht so gut verträglich
  - Lamotrigin. Nicht so gut wirksam wie Valproat oder Topiramat.

Fokale Epilepsie

- **1. Wahl: Lamotrigin.** Gleichwertig: Levetiracetam
- 2. Wahl: Carbamazepin. Bei gleicher Wirksamkeit weist Lamotrigin die bessere Verträglichkeit gegenüber Carbamazepin auf.

Status epilepticus

- **1. Wahl: Benzodiazepin i.v.**: Lorazepam, Diazepam, Clonazepam. Diazepam kann auch rektal gegeben werden
- 2. Wahl oder zur Überleitung auf orale Therapie: Phenytoin, Phenobarbital, Valproat i.v.

Weitere Epilepsieformen

- **Absencen**:
  - **1. Wahl: Valproat**
  - 2. Wahl: Ethosuximid
- **Juvenile myoklonische Epilepsie** (Impulsiv-Petit-mal): **Valproat**, Phenobarbital
- Unklassifizierbare Epilepsie: Valproat
- Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe: Benzodiazepine, ACTH, Glukokortikoide.

„Daumenregel“: Bei den meisten Epilepsieformen ist derzeit Valproat das Mittel 1. Wahl. **Ausnahmen**:

- Fokale Epilepsie: 1. Wahl Lamotrigin, 2. Wahl Carbamazepin
- Status epilepticus: Benzodiazepin
- Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe: Benzodiazepin.

CHECK-UP

- ☐ Nennen Sie jeweils das Mittel 1. Wahl bei: generalisierten Anfällen, fokalen Anfällen, Absencen, Status epilepticus, juvenile myoklonische Epilepsie.

Antiparkinsonmittel

Wirkstoffe

- L-Dopa (Levodopa)
- Dopamin-D_2-Rezeptoragonisten (D_2-Agonisten): Bromocriptin, Cabergolin, Lisurid, Pergolid, Pramipexol, Ropinirol. Sonderstellung: Apomorphin
- MAO-B-Hemmer: Selegilin
- NMDA-Antagonisten: Amantadin
- Muskarinrezeptorantagonisten: Biperiden
- Hemmer des L-Dopa-Abbaus: Decarboxylasehemmer (Benserazid, Carbidopa), COMT-Hemmer (Entacapon).

Wirkmechanismus und Indikationen

Beim Morbus Parkinson liegt ein Mangel des inhibitorischen Transmitters Dopamin aus der Substantia nigra und ein Überschuss des exzitatorischen Transmitters Acetylcholin im Striatum vor. Darin liegt der Angriffspunkt der verschiedenen Antiparkinsonmittel. In der → Tabelle 16.3 sind die Antiparkinsonmittel mit ihren Wirkmechanismen und Indikationen aufgeführt.

Benserazid, Carbidopa und Entacapon wirken allein genommen nicht als Antiparkinsonmittel. Sie passieren im Gegensatz zu L-Dopa nicht die Blut-Hirn-Schranke.
Sie hemmen in der Peripherie den Abbau von L-Dopa. Somit steht mehr L-Dopa für den Transport ins ZNS zur Verfügung, die Dosis von L-Dopa kann reduziert werden und es treten weniger periphere Nebenwirkungen auf.

Tab. 16.3 Wirkmechanismus und Indikationen der Antiparkinsonmittel

Antiparkinsonmittel	Wirkmechanismus	Indikation
L-Dopa	Ersetzt zentral den Dopaminmangel	• **Morbus Parkinson** • Restless-legs-Syndrom
D2-Agonisten Bromocriptin, Cabergolin, Lisurid, Pergolid, Pramipexol, Ropinirol	Stimulieren Dopamin-(D_2-)Rezeptoren im Striatum	• **Morbus Parkinson:** Monotherapie oder Kombination mit L-Dopa • Abstillen, **Prolaktinom:** hemmen Prolaktinfreisetzung im Hypophysenvorderlappen • Akromegalie, Restless-legs-Syndrom
MAO-B-Hemmer Selegilin	Hemmt selektiv und irreversibel die Monoaminooxidase B → Dopaminabbau ↓	**Morbus Parkinson**: Monotherapie bei milder Symptomatik oder in Kombination mit L-Dopa
NMDA-Antagonist Amantadin	Wirkmechanismus beim Morbus Parkinson nicht ganz klar	• Morbus Parkinson: akinetische Krise, i.v. • Neuroleptikainduziertes Parkinsonsyndrom • Prophylaxe der Influenzainfektion (→ Kap. 18)
Muskarinrezeptorantagonist Biperiden	• Zentraler kompetitiver Antagonist an Muskarinrezeptoren • Hebt die exzitatorische Wirkung cholinerger Interneurone des Striatums auf	• Morbus Parkinson (**bei Tremor** zusätzlich zu L-Dopa) • **Neuroleptikainduziertes Parkinsonsyndrom**
Hemmer des L-Dopa-Abbaus • Decarboxylasehemmer: Benserazid, Carbidopa • COMT-Hemmer: Entacapon	Hemmen den peripheren L-Dopa-Abbau. Dadurch kann mehr L-Dopa ins ZNS aufgenommen werden, sodass die zentrale Wirkung von L-Dopa steigt	Morbus Parkinson. • Decarboxylasehemmer **immer** bei Therapie **mit L-Dopa** • COMT-Hemmer zusätzlich zu L-Dopa und Decarboxylasehemmer bei Wirkungsfluktuationen

Eine Sonderstellung nimmt Apomorphin ein, ein zentraler und peripherer Agonist an D_1- und D_2-Rezeptoren. Anwendung:
- Therapie akinetischer Krisen und komplizierte Verläufe des Morbus Parkinson (s.c.)
- Emetikum bei Intoxikationen (→ Kap. 19)
- Erektile Dysfunktion. Sublingual. In Deutschland jedoch nicht mehr dafür zugelassen.

L-Dopa

Pharmakokinetik
- L-Dopa wird über den Aminosäurecarrier ins ZNS aufgenommen und dort zu Dopamin decarboxyliert. Dopamin selbst ist nicht ZNS-gängig: keine Anwendung bei Morbus Parkinson
- L-Dopa ist ein Prodrug
  - Aktivierung zum Dopamin durch die Decarboxylase. Weniger als 5 % der L-Dopa-Dosis würde die Neurone erreichen, wenn keine Decarboxylasehemmer verwendet werden
  - Abbau von L-Dopa und Dopamin über COMT (Catecholamin-O-Methyltransferase)
  - Abbau von Dopamin über MAO (Monoaminooxidase)
- HWZ: 1,5 h, daher häufige Einzeldosen notwendig.

Unter L-Dopa können viele Medikamenteninteraktionen auftreten:
- Die L-Dopa-Wirkung wird vermindert durch
  - Neuroleptika: Dopaminrezeptorantagonismus
  - Vitamin B_6: gesteigerte Decarboxylaseaktivität
  - Reserpin, α-Methyldopa.
- L-Dopa verstärkt die Blutdrucksenkung von Antihypertensiva und die Wirkung von Katecholaminen.

Unerwünschte Wirkungen
Viele unerwünschte Wirkungen resultieren aus dem Agonismus von Dopamin an mehreren Rezeptoren: D_1, $D_2 > \beta > \alpha$.

Periphere Nebenwirkungen.
- D_2-Rezeptoren der Area postrema: Übelkeit, Erbrechen
- β_1-Rezeptoren: Arrhythmie
- D_2- und β_1-Rezeptoren: Vasodilatation → orthostatische Hypotonie
- Zentrale α-Rezeptoren: Senkung des Sympathikotonus → orthostatische Hypotonie.

Zentrale Nebenwirkungen.
- Hypo-, Hyperkinesie
- Psychische Störungen: Halluzination, Depression.

Decarboxylasehemmer vermindern nur die peripheren Nebenwirkungen. **Ausnahme:** orthostatische Hypotonie, da die peripher **und** zentral bedingt ist.

L-Dopa-Langzeitsyndrom: Wirkungsabnahme nach ca. 3- bis 5-jähriger Therapie, d. h. Tremor und Rigor werden wieder stärker. Es kommt zur Fluktuation der Beweglichkeit: Hypo- und Hyperkinesien. Dazu zählen:
- End-of-dose-Akinesie (Wearing-off-Akinesie) bei Abklingen der L-Dopa-Wirkung
- On-off-Phänomen mit Wechsel von hyper- und hypokinetischen Phasen
- Peak-dose-Phänomen
- Dystonien in der An- und Abflutungsphase.

Dopaminrezeptoragonisten

Pharmakokinetik
Cabergolin besitzt mit 60 h die längste HWZ.

Unerwünschte Wirkungen
- Ähnlich wie bei L-Dopa:
  - Übelkeit, Erbrechen
  - Herzrhythmusstörungen, orthostatische Hypotonie
  - Halluzination
- Übermäßige Schläfrigkeit, Schlafattacken auch tagsüber
- Retroperitoneal-, Lungenfibrose bei den Mutterkornalkaloiden Bromocriptin, Cabergolin, Lisurid, Pergolid.

Zur Vermeidung der Emesis kann initial eine Kombination mit Domperidon erfolgen, einem Antiemetikum mit antagonistischer Wirkung an peripheren D_2-Rezeptoren in der Area postrema.

Muskarinrezeptorantagonisten

Unerwünschte Wirkungen

Es treten ausgeprägte unerwünschte Wirkungen im Sinne eines anticholinergen Syndroms (→ Kap. 2) auf:

- Mundtrockenheit, Obstipation, **Harnverhalt**
- Akkommodationsstörung, Mydriasis
- Tachykardie
- Kognitive Leistung ↓.

CHECK-UP

- ☐ Welche unerwünschten Wirkungen können unter einer Therapie mit L-Dopa auftreten?
- ☐ Womit behandeln Sie unter Haloperidol aufgetretene, extrapyramidalmotorische Störungen?

Therapie des Morbus Parkinson

L-Dopa wirkt gegen alle Parkinsonsymptome: besonders gut gegen Akinese, Rigor und psychische Störungen, weniger gut gegen Tremor. Aber nach einer mehrjährigen Therapie kommt es zum Wirkungsverlust und dem Auftreten von Langzeitkomplikationen wie Hypo- und Hyperkinesien.

Dopaminrezeptoragonisten haben eine etwas geringere Wirkstärke als L-Dopa, wirken aber gut bei Fluktuationen der Beweglichkeit, sog. On-off-Phänomen. Sie verursachen weniger Probleme bei der Langzeittherapie, z. B. keine Fluktuation der Beweglichkeit. Deshalb sind D_2-Agonisten die 1. Wahl bei jüngeren Patienten.

Therapie des Morbus Parkinson

- **Monotherapie 1. Wahl**:
  - **D_2-Agonist**: Patient < 70 Jahre biologisches Alter ohne relevante Komorbidität
  - **L-Dopa/Decarboxylasehemmer**: Patient > 70 Jahre biologisches Alter oder Komorbidität
- Alternativ bei milder Symptomatik: Monotherapie mit Amantadin oder Selegilin
- Erhaltungstherapie: Fortführung mit der begonnenen Initialtherapie
  - Bei Wirkungsverlust von D_2-Agonisten: Kombination mit L-Dopa
  - bei Wirkungsverlust von L-Dopa oder Fluktuationen: Kombination mit COMT-Hemmer, MAO-B-Hemmer, Muskarinrezeptorantagonisten.

Alle Antiparkinsonmittel außer Muskarinrezeptorantagonisten wirken gut auf Akinese und Rigor, schlechter auf Tremor. Muskarinrezeptorantagonisten wirken besser auf Tremor und sind dann in Kombination mit L-Dopa oder mit einem D_2-Agonisten indiziert.

Antiparkinsonmittel dürfen niemals abrupt abgesetzt werden, sonst droht das Auftreten einer akinetischen Krise. Die medikamentöse Therapie der akinetischen Krise umfasst:

- Amantadin i.v., L-Dopa
- D_2-Agonist, z. B. Apomorphin s.c.
- Evtl. Dantrolen.

Parkinsonoid

Parkinsonähnliche Symptome mit extrapyramidalmotorischen Störungen können durch verschiedene Medikamente ausgelöst werden. Diese sollten deshalb bei der Behandlung von Parkinsonpatienten gemieden werden. Dazu zählen:

- Das Antiemetikum Metoclopramid: zentraler und peripherer D_2-Rezeptorantagonist. Statt Metoclopramid kann aber das Antiemetikum Domperidon verwendet werden. Es wirkt nur peripher
- Die Blutdruckmedikamente Reserpin, α-Methyldopa: Antisympathotonika (→ Kap. 2)
- Klassische Neuroleptika wie Haloperidol: zentral wirksame D_2-Rezeptorantagonisten. **Ausnahme: Clozapin** ist ein atypisches Neuroleptikum mit Wirkung überwiegend an D_4-Rezeptoren und kann deshalb **zur Therapie einer Psychose bei Parkinsonpatienten angewandt werden**.

CHECK-UP

- ☐ Welche Medikamente sollten Sie bei einem Patienten mit Morbus Parkinson vermeiden, da diese Medikation extrapyramidalmotorische Störungen hervorrufen können?

17 Psychopharmaka, Sedativa und Hypnotika

Neuroleptika

Auch als Antipsychotika bezeichnet.

Wirkstoffe

- **Klassische Neuroleptika:**
  - Schwache neuroleptische Wirkstärke: Chlorpromazin, Chlorprothixen, Levomepromazin, Promethazin, Sulpirid
  - Starke neuroleptische Wirkstärke: Haloperidol, Benperidol, Fluphenazin, Perphenazin
  - Depotformen (starke Wirkstärke): Pimozid, Fluspirilen, Haloperidoldecanoat
- **Atypische Neuroleptika**: Clozapin, Olanzapin, Risperidon, Melperon, Amisulprid, Quetiapin.

> Die atypischen Neuroleptika heißen atypisch, weil bei ihnen die typischen extrapyramidal-motorischen Störungen der klassischen Neuroleptika weitgehend fehlen oder deutlich seltener auftreten.

Eine weitere Einteilung berücksichtigt die chemische Struktur, u. a. gibt es:

- Phenothiazine (enden auf **-azin**): Chlorpromazin, Levomepromazin, Promethazin, Fluphenazin, Perphenazin
- Butyrophenone: Haloperidol, Benperidol, Melperon.

Wirkmechanismus und Wirkungen

Neuroleptika sind **Dopaminrezeptorantagonisten**.

- Klassische Neuroleptika: Antagonisten an D_2-Rezeptoren
- Atypische Neuroleptika: Antagonisten an Dopamin- und Serotoninrezeptoren
  - Clozapin: D_4-Rezeptor > D_2-Rezeptoren
  - Risperidon, Melperon, Olanzapin, Quetiapin: 5-HT_{2A}-Rezeptor > D_2-Rezeptoren
  - Amisulprid: D_2-Rezeptoren, jedoch mit gewisser Selektivität für die Rezeptoren des mesolimbischen Systems.

Außerdem besteht je nach Substanz ein Antagonismus an: Serotonin-, α_1-, Muskarin-, Histamin-H_1-Rezeptoren.

Aus dem Rezeptorantagonismus resultieren folgende Wirkungen:

- **Antagonismus am D_2-Rezeptor**
  - Im mesolimbischen-mesokortikalen System: **antipsychotische Wirkung**
  - Im nigro-striatalen System: **parkinsonähnliche extrapyramidalmotorische Störungen** (EPM-Störungen)
  - Im tubero-infundibulären System: Prolaktinfreisetzung ↑
  - In der Area postrema: **antiemetische Wirkung**
  - im Hypothalamus: Hypothermie
- Antagonismus am D_4-Rezeptor (atypische Neuroleptika): antipsychotische Wirkung ohne EPM-Störungen
- Antagonismus am 5-HT_{2A}-Rezeptor: guter Effekt auf Negativsymptome bei Schizophrenie
- Antagonismus am 5-$HT_{2A/2C}$-Rezeptor: Gewichtszunahme
- **Antagonismus am H_1-Rezeptor: Sedation,** Krampfschwelle ↓. Promethazin ist ein starker H_1-Rezeptorantagonist und wird deshalb als Schlafmittel verwendet (s. u. → „Schlafmittel")
- **Antagonismus am α_1-Rezeptor: vegetative Symptome** (RR ↓, Herzrhythmusstörungen)
- **Antagonismus am Muskarinrezeptor**: anticholinerge Symptome (Mundtrockenheit, Obstipation, Miktionsstörungen)
- Neuroleptika haben keine euphorisierende Wirkung und erzeugen keine Abhängigkeit.

> Bei den klassischen Neuroleptika gilt: Je stärker der D_2-Rezeptorantagonismus, umso stärker die antipsychotische Wirkung, umso mehr EPM-Störungen, aber desto weniger sedierende und vegetative unerwünschte Wirkungen (→ Abb. 17.1).

Klassische Neuroleptika

Indikationen

- Akut- und Intervalltherapie der Schizophrenie
- Starke psychomotorische Erregung und akute Psychosen.

> - Schwache Neuroleptika wirken stärker sedierend (Anwendung bei psychomotorischer Erregung und Angst)
> - Starke Neuroleptika sind schwächer sedierend (Anwendung bei akut psychotischen paranoid-halluzinatorischen Zuständen).

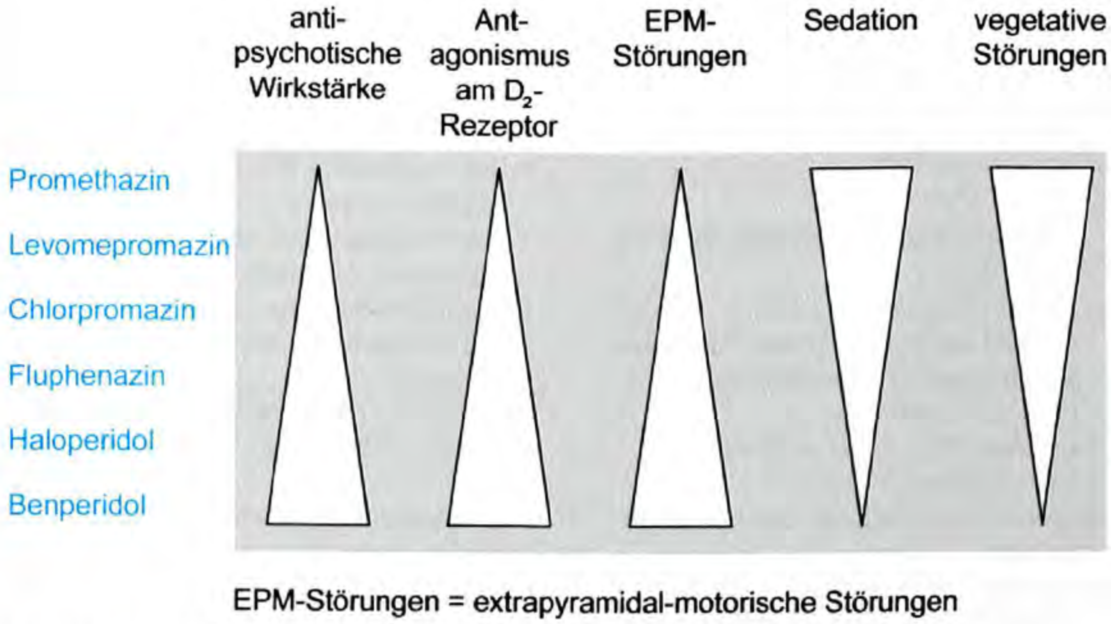


Abb. 17.1 Vergleich einiger wichtiger klassischer Neuroleptika anhand ihrer Wirkstärke und unerwünschten Wirkungen

- Therapie der Emesis
- Prämedikation in der Anästhesie, Neuroleptanalgesie (meist Anwendung von Droperidol, → Kap. 15)
- Schmerzadjuvans (→ Kap. 13).

Pharmakokinetik

Die meisten Neuroleptika unterliegen einem ausgeprägten Metabolismus unter Beteiligung von Cytochrom P450 mit pharmakogenetischen Unterschieden in der Geschwindigkeit der Metabolisierung (z. B. bei Haloperidol): mögliche Medikamenteninteraktionen.

Unerwünschte Wirkungen

- **EPM-Störungen**
  - **Frühdyskinesie** (Zungen-, Schlund-, Blickkrämpfe): Therapie durch Dosisreduktion und Gabe des Anticholinergikums **Biperiden**
  - **Parkinsonoid**: Rigor, Tremor, Akinesie. Therapie durch Dosisreduktion und Gabe des Anticholinergikums **Biperiden**
  - **Akathisie**: motorische Unruhe, **Unfähigkeit zum ruhigen Sitzen**. Therapie durch Dosisreduktion oder Umsetzen auf schwaches Neuroleptikum, β-Blocker, Benzodiazepine
  - **Spätdyskinesie**: Grimassieren, Tortikollis. Therapie durch langsames Ausschleichen des Neuroleptikums, Umsetzen auf atypische Neuroleptika, Benzodiazepine
  - **Malignes neuroleptisches Syndrom**: Rigor, Stupor, Akinesie, Fieber, HF ↑, Koma, Rhabdomyolyse. Therapie durch sofortiges Absetzen des Neuroleptikums, **Dantrolen** (→ Kap. 15), Bromocriptin, Amantadin (→ Kap. 16)
- Neuroendokrine Störungen: Prolaktinfreisetzung ↑ → Galaktorrhö, Amenorrhö, Gynäkomastie, Libido- und Potenzverlust
- Vegetative Nebenwirkungen: Hypotonie, Sedierung, anticholinerge Symptome (→ Kap. 2).

> **Intoxikation mit Neuroleptika**
> - Symptome: EPM-Störungen, RR ↓, HF ↑, Krämpfe
> - Therapie: Antiparkinsonmittel (Biperiden), Benzodiazepine.

■ Atypische Neuroleptika

Indikationen

- Clozapin: therapieresistente Psychosen, die nicht mehr auf klassische Neuroleptika ansprechen und bei Negativsymptomatik
- Risperidon: chronisch verlaufende Schizophrenie und Rezidivprophylaxe – Risperidon ist als Depotpräparat verfügbar – Erregungszustände bei Demenz
- Melperon: psychomotorische Erregungszustände, Schlafstörungen.

Unerwünschte Wirkungen

> Atypische Neuroleptika verursachen nur geringe oder keine EPM-Störungen.

- Clozapin:
  - Agranulozytose: **engmaschige Blutbildkontrollen**
  - Starker Antagonist an 5-HT-, α-, Muskarin- und Histaminrezeptoren mit starken **anticholinergen Nebenwirkungen,** RR ↓, HF ↑, Krämpfe
- Risperidon: RR ↓, keine anticholinergen Symptome, keine Sedation
- Melperon: Sedation, keine anticholinergen Symptome
- Amisulprid: starke Erhöhung der Prolaktinsekretion mit neuroendokrinen Störungen.

Therapie der Schizophrenie

Akuttherapie

Die Wahl des Neuroleptikums richtet sich nach den Symptomen.

- **1. Wahl ist häufig ein atypisches Neuroleptikum** – außer Clozapin wegen der Agranulozytose. Bei starker psychomotorischer Erregtheit oder Aggressivität kann auch ein starkes klassisches Neuroleptikum, z. B. Haloperidol, verwendet werden und/oder eine Kombination mit einem Benzodiazepin erfolgen
- Bei ausgeprägten Minussymptomen: atypische Neuroleptika
- Bei Wirkungsverlust von klassischen Neuroleptika oder bei starken EPM-Störungen: atypische Neuroleptika
- Bei therapieresistenter Schizophrenie: Clozapin.

Die Dosis von Neuroleptika wird zum Vermeiden von Frühdyskinesien initial langsam gesteigert.

Neuroleptika dürfen **niemals abrupt abgesetzt** werden.

Rezidivprophylaxe

- 1. Wahl: atypische Neuroleptika
- Bei Einnahmeproblemen: Depotpräparate
- Dauer:
  - 12 Monate nach einer Erstmanifestation
  - 2–5 Jahre nach dem 1. Rezidiv
  - Nach weiteren Rezidiven ggf. lebenslang.

CHECK-UP

- ☐ Welche Wirkungen kommen über welchen Rezeptorantagonismus bei den Neuroleptika zustande?
- ☐ Welche extrapyramidalmotorischen Störungen können unter einer Therapie mit klassischen Neuroleptika auftreten und wie können Sie diese behandeln?
- ☐ Was ist der Vorteil atypischer Neuroleptika?
- ☐ Nennen Sie unerwünschte Wirkungen von Clozapin.

Antidepressiva

Wirkstoffe

- **Trizyklische Antidepressiva**: Amitriptylin, Doxepin, Clomipramin, Imipramin, Desipramin, Nortriptylin
- **Selektive Serotonin-Re-uptake-Hemmer** (SSRI): Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin
- **MAO-Hemmer**: Moclobemid, Tranylcypromin
- Mianserin, Mirtazapin, Maprotilin, Reboxetin, Venlafaxin.

Wirkmechanismus

Antidepressiva erhöhen über unterschiedliche Mechanismen die Konzentration von Serotonin (5-HT) und/oder Noradrenalin (NA) im synaptischem Spalt (→ Tab. 17.1).

- Re-uptake-Hemmer hemmen die präsynaptische Wiederaufnahme dieser Transmitter
- α_2-Antagonisten steigern die Noradrenalinfreisetzung durch Hemmung des negativen Feedbacks präsynaptischer α_2-Rezeptoren

Tab. 17.1 Wirkstoffe mit ihren Wirkmechanismen

Wirkstoffklasse und Wirkstoffe	5-HT	NA	Antrieb	Wirkmechanismus
Trizyklische Antidepressiva				• Re-uptake-Hemmung von 5-HT und/oder NA • Außerdem Antagonismus an α_1-, H_1- und muskarinergen Acetylcholinrezeptoren → unerwünschte Wirkungen
Amitriptylin	+		↓	
Doxepin		+	↓	
Clomipramin	+		↔	
Imipramin	+	+	↔	
Desipramin, Nortriptylin		+	↑	
Selektive Serotonin-Re-uptake-Hemmer (SSRI)				• Selektive Re-uptake-Hemmung von 5-HT • Kaum Wirkung an anderen Rezeptoren
Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin	+		↑	
MAO-Hemmer				Reversible selektive MAO-A-Hemmung
Moclobemid	+	+	↑	
Weitere Antidepressiva				• Mianserin und Mirtazapin sind α_2-Antagonisten • Die übrigen Substanzen sind Re-uptake-Hemmer von 5-HT und/oder NA
Mianserin, Mirtazapin		+	↔	
Maprotilin		+	↔	
Reboxetin		+	↑	
Venlafaxin	+	+	↑	

Ein „+" bei 5-HT oder Noradrenalin gibt die Wirkung der Substanzen auf Serotonin (5-HT) und Noradrenalin (NA) an. Die Pfeile geben die Wirkung auf den Antrieb an: ↓ antriebshemmend, ↔ antriebsneutral, ↑ antriebssteigernd

- MAO-Hemmer hemmen die Monoaminooxidase und dadurch den Abbau von Noradrenalin und Serotonin
- Bei längerer Anwendung tritt bei den meisten Antidepressiva eine Down-Regulation von postsynaptischen β- und Serotoninrezeptoren ein.

Achtung, IMPP-Stolperfalle:
- **M**oclobemid: selektiver reversibler MAO-**A**-Hemmer. Antidepressivum
- **S**elegilin: selektiver irreversibler MAO-**B**-Hemmer. Antiparkinsonmittel
- **T**ranylcypromin: irreversiber MAO-**A- und -B**-Hemmer. Antidepressivum. Wegen der Nebenwirkungen kaum noch in Anwendung
- Eselsbrücke: in alphabetischer Reihenfolge M-S-T = A-B-AB.

- Alle Antidepressiva wirken stimmungssteigernd. Sie heben allerdings nur die depressive Stimmung auf, bewirken keine Euphorie und **machen nicht abhängig**
- Antidepressiva haben eine unterschiedliche Wirkung auf den Antrieb (→ Tab. 17.1)
- Die antidepressive Wirkung setzt verzögert ein (2–5 Wochen). Die Wirkung auf den Antrieb setzt schneller ein. **Bei antriebssteigernden Substanzen** besteht deshalb bei noch anhaltender depressiver Stimmung ein **Suizidrisiko.** Dann ist die adjuvante Gabe eines Benzodiazepins indiziert
- Einige Substanzen wirken anxiolytisch und sedierend.

Alle SSRI, Reboxetin, Venlafaxin, Desipramin und Nortriptylin wirken antriebssteigernd.

Weitere Antidepressiva:
- Johanniskraut: bei leichter Depression. Nebenwirkungen sind Fotosensibilisierung, Induktion von Cytochrom P450
- Trimipramin. Ebenfalls ein trizyklisches Antidepressivum, jedoch kein Re-uptake-Hemmer. Wirkt über verschiedene Rezeptoren. Ist stark sedierend und wird deshalb auch als Schlafmittel verwendet
- Nefazodon. Blockiert Serotoninrezeptoren und ist ein Re-uptake-Hemmer. Wegen Hepatotoxizität wieder vom Markt genommen.

Indikationen
- Depression
- **Zwangsstörungen: Serotonin-Re-uptake-Hemmer**, entweder selektive (SSRI) oder auch Clomipramin. **Keine** Noradrenalin-Re-uptake-Hemmer
- **Panikattacken: SSRI**
- Entzugstherapie
- Schmerztherapie als Adjuvanzien (→ Kap. 13)
- Schlafmittel.

Pharmakokinetik
Metabolisierung in z. T. lang wirksame Metaboliten:
- Amitriptylin → Nortriptylin
- Imipramin → Desipramin.

Unerwünschte Wirkungen

Trizyklische Antidepressiva.
- Orthostatische **Hypotonie** durch α_1-Antagonismus
- **Sedierung** durch H_1-Antagonismus
- **Anticholinerge Symptome** durch Antagonismus an muskarinergen Acetylcholinrezeptoren mit Mundtrockenheit, HF ↑, **Harnverhalt, Obstipation**, Krämpfe.
  Desipramin hat die geringsten anticholinergen Wirkungen der trizyklischen Antidepressiva
- **Herzrhythmusstörungen.**

SSRI.
- Gastrointestinale Störungen
- Kopfschmerzen, Schlafstörungen.

SSRI haben die größte therapeutische Breite. Keine Sedierung, keine anticholinergen Symptome, keine Herzrhythmusstörungen.

Übrige Antidepressiva.
- Mianserin, Mirtazapin: Agranulozytose, aplastische Anämie, **Appetitssteigerung**, Sedation
- Venlafaxin: **Übelkeit**, Müdigkeit, Angstzustände, RR ↑.

Tranylcypromin (irreversibler MAO-A- und -B-Hemmer) kann schwere Blutdruckkrisen verursachen, insbesondere bei tyraminhaltiger Ernährung. Tyramin, z. B. im Käse und Rotwein, wird durch die irreversible MAO-Hemmung nicht mehr abgebaut und wirkt dann als indirektes Sympathomimetikum.

Intoxikation mit trizyklischen Antidepressiva:
- Symptome: anticholinerg
  - Mundtrockenheit, trockene, rote Haut, Hyperthermie
  - Mydriasis
  - Tachykardie, Arrhythmie, RR ↓
  - Delirium, Krämpfe, zentrale Atemlähmung
- Therapie:
  - Physostigmin als Antidot
  - β-Blocker bei Tachykardie
  - Diazepam bei Krämpfen
  - Hämodialyse ist unwirksam.

Lithium

Wirkt bei der Manie und bei Depressionen, jedoch ist der Wirkmechanismus nicht bekannt. Lithium besitzt folgende Wirkungen:
- Es schwächt die Symptome während einer manischen Psychose ab
- Es wirkt prophylaktisch gegen manische und depressive Rezidive und verlängert das rezidivfreie Intervall
- Es verstärkt die Wirkung von Antidepressiva, sog. Lithiumaugmentation
- Es wirkt suizidprophylaktisch.

Indikationen
- Akuttherapie der Manie. Die antimanische Wirkung tritt erst nach einer Woche ein
- Phasenprophylaxe der Manie. Die prophylaktische Wirkung tritt erst nach 6 Monaten ein
- Prophylaxe der bipolaren oder unipolaren Depression

- Langzeitprophylaxe von suizidgefährdeten Patienten
- Thyreotoxische Krise durch Jodkontamination (→ Kap. 12).

Anwendung

Lithium hat eine enge therapeutische Breite! Es muss ein **Drug Monitoring** initial einmal wöchentlich erfolgen und zwar 12 h nach der letzten Lithiumeinnahme!

Der therapeutische Spiegel liegt bei der **Akuttherapie bei 0,5–1,2 mmol/l und zur Prophylaxe bei 0,5–0,8 mmol/l.**
Immer einschleichend beginnen. Kein abruptes Absetzen.

Pharmakokinetik

- HWZ: 22 h
- Lithium tritt in die Muttermilch über
- Es wird unverändert renal eliminiert: glomeruläre Filtration + Reabsorption im proximalen Tubulus über den Natriumtransporter. Das heißt der Lithiumspiegel wird von der Natriumresorption beeinflusst: Ist die Natriumresorption im proximalen Tubulus hoch, dann ist die Lithiumresorption hoch und der Lithiumplasmaspiegel steigt.

- Diuretika, Saluretika: kompensatorisch zur gesteigerten Natriumausscheidung wird im proximalen Tubulus vermehrt Natrium resorbiert → Lithiumresorption ↑ → Lithiumplasmaspiegel ↑
- Kochsalzarme Diät, Diarrhö, starke Kochsalzverluste (Schwitzen), NSAID: gesteigerte Natriumresorption im proximalen Tubulus → Lithiumplasmaspiegel ↑.

Unerwünschte Wirkungen

- **Polyurie,** Polydipsie
- Gewichtszunahme
- Feinschlägiger **Tremor**. Therapie mit Propranolol
- Euthyreote Struma
- Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö
- **Exazerbation einer Psoriasis vulgaris**
- Wechselwirkungen: Der Lithiumspiegel wird erhöht durch
  - NSAID außer ASS
  - Diuretika, ACE-Hemmer.

Lithiumintoxikation
- Symptome: Erbrechen, Diarrhö, Tremor, Verwirrtheit, Sprachstörungen, Krämpfe, Koma
- Therapie: forcierte Diurese, NaCl-Substitution, Dialyse.

Therapie der Depression

Akuttherapie der unipolaren Depression

SSRI, Venlafaxin und Mirtazapin sind die Mittel der 1. Wahl. Sie haben weniger unerwünschte Wirkungen als trizyklische Antidepressiva.

Antidepressiva müssen immer einschleichend dosiert werden und dürfen niemals abrupt abgesetzt werden.

- Bei **ängstlich-agitierten Patienten: antriebshemmende oder antriebsneutrale** Antidepressiva verwenden, z. B. Amitriptylin, Mirtazapin. Ggf. Kombination mit einem Benzodiazepin
- Bei **gehemmten Depressionen: antriebsneutrale oder antriebssteigernde** Antidepressiva verwenden, z. B. Desipramin, Reboxetin, SSRI, MAO-Hemmer
- Bei **wahnhafter Depression**: zusätzlich Neuroleptika
- Bei Therapieversagen: Wechsel auf ein anderes Antidepressivum oder zusätzlich Lithium verwenden, sog. Lithiumaugmentation.

Beim Wechsel von einem SSRI auf einen MAO-Hemmer muss ein Zeitabstand eingehalten werden wegen der erhöhten Gefahr eines **serotonergen Syndroms**:
- Erregung, Bewusstseinsstörung, Fieber, gesteigerter Muskeltonus und Myoklonien
- Als Folge eines starken Serotoninanstiegs im synaptischem Spalt.

Rezidivprophylaxe der unipolaren Depression

- Fortsetzung des Antidepressivums der Akuttherapie
- Therapiedauer:
  - Erstmanifestation: 4–9 Monate
  - Rezidivierender Verlauf: mehrjährige Therapie mit einem Antidepressivum und/oder Lithium.

Akuttherapie manischer Episoden bei bipolaren Störungen

An stimmungsstabilisierenden Medikamenten werden **Lithium, Carbamazepin, Valproat** (→ Kap. 16) angewandt.

- Lithium stellt die 1. Wahl dar, die Wirkung setzt jedoch verzögert ein. Deshalb muss zumindest initial mit einem Adjuvans behandelt werden, z. B. mit einem atypischen Neuroleptikum oder einem Benzodiazepin
- Carbamazepin ist die Alternative bei Lithiumunverträglichkeit
- Valproat wird bei der dysphorischen Manie und bei häufigen manischen Episoden verwendet
- Gelegentlich muss zusätzlich mit einem hochpotenten Neuroleptikum, z. B. Haloperidol, behandelt werden.

Rezidivprophylaxe manischer Episoden

- 1. Wahl: **Lithium**
- Alternativ: **Carbamazepin**, Valproat.

CHECK-UP

- ☐ Nennen Sie Wirkstoffklassen und deren Wirkmechanismus von Antidepressiva sowie jeweils einen Vertreter.
- ☐ Wann kann ein serotonerges Syndrom auftreten und wie verhindern Sie dies?
- ☐ Welche unerwünschten Wirkungen treten bei trizyklischen Antidepressiva und bei SSRI auf?
- ☐ Nennen Sie das bestgeeignetste Antidepressivum zur Therapie von Zwangsstörungen, Panikattacken, Patienten mit ängstlich-agitierten Depression und gehemmter Depression.
- ☐ Bei welchen psychiatrischen Erkrankungen wird Lithium eingesetzt? Warum ist ein Drug Monitoring notwendig und wie führen Sie dies durch?

Benzodiazepine

Wirkstoffe

Benzodiazepine werden entsprechend ihrer Wirkdauer eingeteilt in:

- Kurz wirksam (2–4 h): Triazolam, Midazolam
- Mittellang wirksam (6–24 h): Oxazepam, Lormetazepam
- Lang wirksam (> 24 h): Diazepam, Chlordiazepoxid, Flurazepam, Flunitrazepam, Nitrazepam, Clonazepam.

Wirkmechanismus und Wirkungen

Benzodiazepine binden an den $GABA_A$-Rezeptor und **erhöhen die Affinität für GABA**.

Die Gammaaminobuttersäure (GABA) ist ein inhibitorischer Neurotransmitter. Der $GABA_A$-Rezeptor ist ein Chloridkanal. **Durch Aktivierung des Rezeptors strömt Chlorid in die Zelle und führt zur Hyperpolarisation** → die neuronale Aktivität wird gehemmt. Benzodiazepine öffnen jedoch nicht direkt den Chloridkanal und interferieren auch nicht mit der GABA-Bindungsstelle am Rezeptor.

Die Wirkung der Benzodiazepine kommt also nur zustande, wenn endogenes GABA vorhanden ist. Dadurch haben Benzodiazepine eine **große therapeutische Breite**.

Das **Antidot** für Benzodiazepine ist **Flumazenil**.

Benzodiazepine wirken:

- Anxiolytisch
- Zentral muskelrelaxierend
- Antikonvulsiv
- Sedativ-hypnotisch.

Indikationen

- Panikattacken, Angststörungen
- Schmerzhafte Muskelverspannungen, z. B. durch Bandscheibenschäden
- Status epilepticus, Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe: Lorazepam, Diazepam, Clonazepam (→ Kap. 16)
- Schlafstörungen: Triazolam, Temazepam, Lormetazepam
- Prämedikation in der Anästhesie, Kurznarkose: Midazolam.

Pharmakokinetik

Bei den lang wirksamen Substanzen werden wirksame Metaboliten gebildet. Beispiel **Diazepam**: Durch Demethylierung und Hydroxylierung entsteht zunächst das ebenfalls wirksame **Oxazepam**. Die Inaktivierung von Oxazepam erfolgt dann per **Konjugation mit Glucuronsäure**, dann Ausscheidung über die Niere. Plazentagängig, Übertritt in Muttermilch.

Unerwünschte Wirkungen

- Potenzierung zentral dämpfender Substanzen, z. B. von Alkohol, Opioiden, Neuroleptika
- Müdigkeit, Schläfrigkeit, Hang Over bei Anwendung von lang wirkenden Substanzen als Schlafmittel
- Gangunsicherheit mit Sturzgefahr wegen Muskelrelaxation
- Sprachstörungen
- Anterograde Amnesie
- Gewichtszunahme infolge Appetitsteigerung
- Toleranzentwicklung auf sedierende, muskelrelaxierende und antikonvulsive Wirkungen, nicht jedoch auf den anxiolytischen Effekt. Benzodiazepine können deshalb nicht zur Langzeittherapie angewandt werden
- Abhängigkeit, Reboundeffekt und Entzugserscheinungen bei plötzlichem Absetzen
- Paradoxe Wirkungen.

Intoxikation mit Benzodiazepinen:
- Symptome: Atemdepression, insbesondere in Kombination mit anderen zentral dämpfenden Substanzen
- Antidot: Flumazenil.

CHECK-UP

- ☐ Beschreiben Sie den Wirkmechanismus und Wirkungen von Benzodiazepinen.
- ☐ Wie wird Diazepam metabolisiert?
- ☐ Was sind unerwünschte Wirkungen bei Benzodiazepinen?

Hypnotika

„Schlafmittel".

Hypnotika: führen Schlaf herbei.
- In geringer Dosierung sedierend, in hohen narkotisierend
- Wichtige Vertreter: Chloralhydrat, Barbiturate, Benzodiazepine.

Sedativa („Beruhigungsmittel"): dämpfen Erregungen. Wichtige Vertreter: Hypnotika in geringer Dosierung, Antihistaminika, Baldrian.
Tranquilizer (Tranquilanzien): hemmen psychische Einflüsse auf das Vegetativum und dämpfen so Angst und Spannungszustände. Wichtige Vertreter: Benzodiazepine.

Wirkstoffe

- Pflanzliche Hypnotika: Melisse, Baldrian, Hopfen
- Sedierende Antihistaminika: Doxylamin, Diphenhydramin, Promethazin
- Antidepressiva: Doxepin
- Neuroleptika: Melperon
- Benzodiazepine: Triazolam, Temazepam, Lormetazepam-Hypnotikum, Benzodiazepin, Zopiclon
- Chloralhydrat
- L-Tryptophan: wird im Organismus zu Serotonin umgebaut

Clomethiazol
- Wirkt ebenfalls sedierend
- Wegen schwerer unerwünschter Wirkungen jedoch keine Anwendung als Schlafmittel
- Therapie des Alkoholdelirs.

Wirkungen

Die wichtigsten Charakteristika der Hypnotika sind in der → Tabelle 17.2 zusammengefasst.
- Toleranz bedeutet Abnahme der Wirkstärke bei Dauergebrauch
- Beim Hang Over hält die Wirkung bis in den nächsten Tag an: bei langer HWZ
- Paradoxe Reaktionen wie psychomotorische Unruhe, Halluzinationen und Schlaflosigkeit treten besonders bei Patienten mit hirnorganischem Psychosyndrom auf.

Tab. 17.2 Wichtige Hypnotika auf einen Blick. Beachte: die hypnotische Wirkstärke nimmt in dieser Tabelle von oben nach unten zu.

Hypnotikum	Wirkstärke	Toleranz	Paradoxe Reaktion	Abhängigkeit
Pflanzliche Hypnotika	+	+++	Ø	Ø
Antihistaminika	++	**+++**	+	Ø
Antidepressiva	++	+	+	Ø
Neuroleptika	++	+	Ø	Ø
Chloralhydrat	++	+++	Ø	**+++**
Benzodiazepine und Analoga	**+++**	(+)	+	**++**

Ø: kein Effekt. +: geringer Effekt. ++: guter Effekt. +++: starker Effekt

- Starke Toleranz: pflanzliche Schlafmittel, Antihistaminika, Chloralhydrat
- Starke Abhängigkeit: Chloralhydrat und Benzodiazepine
- **Keine** Abhängigkeit: Antihistaminika, Antidepressiva und Neuroleptika
- **Keine** paradoxe Reaktion: Neuroleptika und Chloralhydrat.

Differenzialtherapie von Schlafstörungen

Eine medikamentöse Therapie von Schlafstörungen sollte immer nur vorübergehend erfolgen, da die zugrunde liegende Ursache dadurch nicht behoben wird. Einige differenzialtherapeutische Aspekte bei der Anwendung von Hypnotika sind in der → Tabelle 17.3 aufgeführt.

- Die **sedierenden Antihistaminika** (Doxylamin und Diphenhydramin) hemmen die zentralen H_1-Rezeptoren. Sie sind rezeptfrei erhältlich, gut wirksam und werden deshalb häufig angewandt. Nebenwirkung: anticholinerge Symptome.
- Promethazin ist ebenfalls ein Antihistaminikum mit starker sedierender Wirkung. Chemisch gehört es zu den Phenothiazinen mit schwacher antipsychotischer Wirkung und ist damit auch ein Neuroleptikum
- Von den **Benzodiazepinen** werden als Schlafmittel das **kurz wirksame Triazolam** bei Einschlafstörungen und das **mittellangwirksame Temazepam und Lormetazepam** bei Durchschlafstörungen verwendet. Nebenwirkungen: zentrale Muskelrelaxation mit Sturzgefahr, Atemdepression
- Die **Benzodiazepin-Analoga** Zolpidem – bei Einschlafstörungen – und Zopiclon – bei Durchschlafstörungen – wirken wie Benzodiazepine, jedoch binden sie an eine andere Bindungsstelle am $GABA_A$-Rezeptor. Ihre Wirkung kann ebenfalls durch Flumazenil aufgehoben werden. Insgesamt sind sie vergleichbar mit Benzodiazepinen, jedoch ist das Abhängigkeitspotenzial geringer
- **Clomethiazol** ist ein starkes Schlafmittel
  - Die unerwünschten Wirkungen sind jedoch schwerwiegend: **Atemdepression, gesteigerte Bronchialsekretion**, RR ↓ und **starkes Abhängigkeitspotenzial**
  - Deshalb keine Anwendung als Hypnotikum, sondern nur im **Delirium tremens bei Alkoholentzug**, evtl. in Kombination mit Haloperidol bei Halluzinationen
  - Vorteilhaft beim Entzug ist die antikonvulsive Wirkung von Clomethiazol
  - Max. 14 d anwenden
  - **Bei Kontraindikation gegen Clomethiazol eignet sich auch ein Benzodiazepin im Alkoholentzugsdelir.**

CHECK-UP

- ☐ Welche Antihistaminika werden als Schlafmittel angewandt und wie wirken sie?
- ☐ Welche Schlafmittel können Sie bei Patienten mit hirnorganischen Erkrankungen anwenden und warum gerade diese? Und bei welchen Erkrankungen sollten Sie die genannten Schlafmittel auf gar keinen Fall einsetzen?
- ☐ Womit können Sie ein Alkoholentzugsdelir behandeln?

Tab. 17.3 Differenzialtherapeutische Aspekte bei der Anwendung von Schlafmitteln

Schlafstörung bei	Anwendung bestimmter Schlafmittel
Psychischen Stress z. B. vor Prüfungen	Nur kurzfristig und kurz wirksame Substanzen anwenden: • Antihistaminikum: Doxylamin • Benzodiazepin, -Analogon: Triazolam, Zolpidem
Depression mit Schlafstörung	Sedierendes Antidepressivum: Doxepin
Hirnorganischen Erkrankungen	Präparate ohne paradoxe Reaktion • Neuroleptika: Melperon • Chloralhydrat. Aber starkes Abhängigkeitspotenzial
Morbus Parkinson	**Keine** Neuroleptika: EPM-Störungen
Abhängigkeit	**Kein** Chloralhydrat, Benzodiazepin, Clomethiazol. Es eignen sich Antidepressiva und Neuroleptika
Komorbidität: Herzrhythmusstörungen, Prostatahyperplasie, Glaukom	**Keine** Antihistaminika, trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika wegen anticholinerger Wirkungen
Suizidgefahr	**Keine** Antidepressiva, die den Antrieb steigern. Es eignen sich Benzodiazepine
Schwangerschaft, COPD, Schlafapnoe-Syndrom	**Keine** Schlafmittel

Nootropika, Antidementiva

Gemäß der Pathogenese der Alzheimer-Demenz – u. a. Degeneration von cholinergen Neuronen und überschießende Aktivierung von NMDA-Rezeptoren – werden folgende Wirkstoffe verwendet:

- Acetylcholinesterase-Inhibitoren
- NMDA-Rezeptorantagonisten.

Zentral wirksame Acetylcholinesterasehemmer

Für die Alzheimer-Therapie sind geeignet: **Donepezil, Galantamin, Rivastigmin und Tacrin.** Sie hemmen im ZNS reversibel die Acetylcholinesterase. Dadurch erhöht sich die Verfügbarkeit von Acetylcholin im synaptischen Spalt (→ Kap. 2).

Unerwünschte Wirkungen

Gemäß ihres Wirkmechanismus treten cholinerge Wirkungen auf:

- Steigerung der Magensäuresekretion, Motilität des Magen-Darm-Trakts ↑, Diarrhö
- Bronchokonstriktion
- Bradykardie, AV-Blockierungen.

Wegen Lebertoxizität wird Tacrin kaum noch verwendet.

Kontraindikationen

Asthma bronchiale, COPD, Ulcus ventriculi.

NMDA-Rezeptorantagonisten

Heben die exzitatorische Wirkung von Glutamat am NMDA-Rezeptor auf. Therapeutisch angewandt wird der NMDA-Rezeptorantagonist **Memantin**.

CHECK-UP

- ☐ Über welche Mechanismen können Sie pharmakologisch den Verlauf einer Alzheimer-Demenz beeinflussen?
- ☐ Was sind unerwünschte Wirkungen von Donepezil?

18 Antiinfektiva

Antibiotika

Wirkstoffklassen und Wirkmechanismus

In der → Tabelle 18.1 sind die gängigen Antibiotikaklassen mit dem jeweiligen Wirkmechanismus dargestellt.
Die β-Laktam-Antibiotika werden noch einmal unterteilt in

- Penicilline
- Cephalosporine
- Carbapeneme
- Monobactame.

Wichtige Charakteristika

- **Postantibiotischer Effekt**: Anhalten der antibiotischen Wirkung trotz absinkender Plasmaspiegel. Bei Aminoglykosiden, Gyrasehemmern, Tetrazyklinen, Makrolidantibiotika
- **Kreuzresistenz**: Ein Bakterienstamm ist gegen verschiedene Antibiotikaklassen resistent, z. B. aufgrund eines ähnlichen Wirkmechanismus gegen Makrolide, Lincosamide und Chloramphenicol
- **Inaktivierung der Antibiotika** (Resistenzmechanismen):
  - Bildung von β-Laktamasen (Penicillinasen) vor allem bei Staphylokokken. Dadurch werden Penicilline unwirksam. Dagegen gibt es wiederum β-Laktamase-Inhibitoren: Clavulansäure, Sulbactam, Tazobactam
  - Veränderung der Bindefähigkeit von penicillinbindenden Proteinen, z. B. bei Pneumokokken, MRSA.

β-Laktamase-Inhibitoren enthalten zwar auch einen β-Laktamring, besitzen jedoch keine oder nur eine geringe antibakterielle Aktivität. Ihre Funktion liegt in der Hemmung von bakteriellen β-Laktamasen. Anwendung bei nicht penicillinasefesten Penicillinen.

Als MRSA bezeichnet man methicillinresistente St.-aureus-Stämme. Die Resistenz entsteht durch Bildung eines veränderten Penicillin-Bindeproteins und betrifft alle β-Lactam-Antibiotika. Methicillin ist ein Antibiotikum, das nicht zur Therapie, sondern nur als Testantibiotikum im Labor verwendet wird.

Tab. 18.1 Wirkstoffklassen von Antibiotika und dazugehöriger Wirkmechanismus

Wirkstoffklasse	Wirkmechanismus
β-Laktam-Antibiotika, Glykopeptidantibiotika bakterizid	Hemmung der Zellwandsynthese: Bindung in der Zellwand → Verhinderung der Quervernetzung des Mureins
Aminoglykoside bakterizid	Hemmung der Proteinsynthese: irreversible Bindung an Ribosomen → Fehlablesung bei Translation
Makrolide, Lincosamide bakteriostatisch	Hemmung der Proteinsynthese: Bindung an Ribosomen → Behinderung der korrekten Translokation der t-RNA
Tetrazykline bakteriostatisch	Hemmung der Proteinsynthese: Bindung an Ribosomen → Behinderung der Bindung der t-RNA
Chloramphenicol bakteriostatisch	Hemmung der Proteinsynthese: Bindung an Ribosomen → Verhinderung der Elongation der Peptidkette
Gyrasehemmer bakterizid	Hemmung der DNA-Synthese: Inhibition der bakteriellen DNA-Gyrase (Topoisomerase) → Hemmung der DNA-Spiralisierung
Sulfonamide, Diaminopyrimidine bakteriostatisch	Hemmung der Nukleinsäuresynthese: Folsäureantagonismus • Sulfonamide: Antagonismus zur Paraaminobenzoesäure, die zur Synthese der bakteriellen Tetrahydrofolsäure benötigt wird • Diaminopyrimidine: Antagonismus der bakteriellen – nicht der menschlichen! – Dihydrofolatreduktase

Eingeschränkte Anwendbarkeit

Anwendung bei Niereninsuffizienz.
- Ohne Dosisreduktion: Doxycyclin, Makrolidantibiotika, Penicilline (bei GFR > 20 ml/min), Co-trimoxazol, Metronidazol
- Dosisreduktion: Aminoglykoside, Gyrasehemmer, einzelne Cephalosporine insbesondere der 1. und 2. Gruppe.

Anwendung bei Leberinsuffizienz. Dosisreduktion: Makrolidantibiotika, Tetrazykline, einzelne Cephalosporine (3. Gruppe), Gyrasehemmer, Sulfonamide, Lincosamide, Metronidazol.

Anwendung bei Kindern. Kontraindiziert: Tetrazykline, Gyrasehemmer.

Anwendung in der Schwangerschaft.
- Einsetzbar: Penicilline, Cephalosporine, Makrolidantibiotika
- Kontraindiziert: Aminoglykoside, Gyrasehemmer, Tetrazykline, Sulfonamide, Chloramphenicol, Lincosamide.

Penicilline

Haben eine große therapeutische Breite und stellen deshalb bei empfindlichen Keimen die 1. Wahl dar. Die einzelnen Penicilline unterscheiden sich im Wirkungsspektrum (→ Tab. 18.2) und der Indikation.

Wirkungsspektrum

Bei den Penicillinen sind nur die penicillinasefesten Penicilline β-Laktamase-stabil – wie der Name schon sagt. Alle anderen werden von β-Laktamasen inaktiviert oder müssen bei β-Laktamase-bildenden Bakterien mit einem entsprechenden Inhibitor kombiniert werden. Gängig sind die Kombinationen von Amoxicillin mit Clavulansäure, Ampicillin mit Sulbactam und Piperacillin mit Tazobactam.

Anwendung

- **Penicillin G und V:** u. a. **Angina tonsillaris**, Erysipel, Endocarditis lenta, Meningokokkenmeningitis, Gonorrhö, Borreliose
- Depotpenicillin: Endokarditisprophylaxe
- Penicillinasefeste Penicilline: Endokarditis und Osteomyelitis durch Staphylokokken
- **Aminopenicilline**: breite Anwendung von **Pneumonie bis Harnwegsinfekt, auch in der Schwangerschaft**
- Breitspektrumpenicilline, z. B. Mezlocillin, Piperacillin: schwere Infektionen wie Peritonitis, Sepsis.

Oxacillin und Flucloxacillin sind die Antibiotika für eine **Staphylokokkeninfektion** inkl. Penicillinasebildnern.

Tab. 18.2 Wirkungsspektrum der verschiedenen Penicilline

Penicilline: Wirkstoffe	Wirkungsspektrum
Penicillin G (i.v.) **Oralpenicillin (p.o.)** Penicillin V, Propicillin **Depotpenicillin (i.m.)** Salzbildung mit Procain oder Benzathin	• Gram^{pos} Kokken: Strepto-, Pneumokokken • Gram^{neg} Kokken: Meningo-, Gonokokken • Spirochäten: Treponema, Borrelia, Leptospiren • Gram^{pos} Anaerobier: Clostridium • **Nicht**: penicillinasebildende Staphylokokken, Enterokokken, Listerien, Bakteroides
Penicillinasefeste Penicilline Oxacillin, Flucloxacillin	• Sog. Staphylokokken-Penicillin: penicillinasebildende Staphylokokken • **Nicht**: MRSA. Kein einziges Penicillin wirkt bei MRSA!
Aminopenicilline Ampicillin, Bacampicillin, Amoxicillin	Gram^{pos} und gram^{neg} Keime inkl. Haemophilus, E. coli, Listerien, Salmonellen, Shigellen
Breitspektrumpenicilline Mezlocillin, Piperacillin	Zusätzlich Pseudomonas, Proteus, Klebsiellen, Enterobacter

„gram^{pos}" steht für grampositive und „gram^{neg}" für gramnegative Bakterien

Pharmakokinetik

Penicilline werden **unverändert renal über den tubulären Säuresekretionsmechanismus** eliminiert.

Von den Penicillinen können für eine systemische Wirkung **oral angewandt** werden:

- Penicillin V und Propicillin
- Penicillinasefeste Penicilline: Oxacillin, Flucloxacillin
- Aminopenicilline: Bacampicillin und Amoxicillin. Bacampicillin ist übrigens ein Prodrug vom Ampicillin, wird aber viel besser resorbiert.

Keine orale Anwendung:

- Penicillin G: i.v.
- Depotpenicillin: i.m.
- Ampicillin, Mezlocillin und Piperacillin: i.v.

Unerwünschte Wirkungen

Allergien. Keine kutane Anwendung, da dann das Allergierisiko am höchsten ist.

Ein makulopapulöses Exanthem kann auftreten, wenn Aminopenicilline bei infektiöser Mononukleose gegeben werden. Da es sich dabei um eine virale Erkrankung handelt, gehören die Aminopenicilline auch nicht zur Therapie.

Cephalosporine

Werden in 3 Gruppen eingeteilt, auch als Generationen bezeichnet. Von der ersten zur dritten Gruppe nimmt das Wirkungsspektrum von grampositiven Bakterien auf bessere Wirksamkeit gegen gramnegative Keime zu (→ Tab. 18.3). Alle Cephalosporine sind jedoch **unwirksam gegen Enterokokken** („Enterokokkenlücke"). Die Antibiotikanamen fangen typischerweise mit **Cef-** an.

Wirkungsspektrum

Tab. 18.3 Wirkungsspektrum der verschiedenen Cephalosporine

Cephalosporine: Wirkstoffe	Wirkungsspektrum
Gruppe 1 Cefazolin (i.v.), Cefaclor (p.o.)	• Gram^{pos} und einige gram^{neg} Keime inkl. E. coli, Proteus, Klebsiellen • **Nicht:** Pseudomonas
Gruppe 2 Cefuroxim (i.v., p.o.), β-Laktamase-stabil	• Besser wirksam gegen gram^{neg} Keime • **Nicht:** Pseudomonas
Gruppe 3 Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim	• Sehr gut gegen gram^{neg} Keime • Ceftazidim wirkt auch gegen Pseudomonas und Serratia

Anwendung

- Gruppe 1: ambulant erworbene Infektionen, perioperative Prophylaxe
- Gruppe 2: häufig bei Infektionen des Respirationstrakts
- Gruppe 3: schwere Infektionen mit gramnegativen Erregern.

Pharmakokinetik

Renale Elimination.

Unerwünschte Wirkungen

- **Allergie: 10 % Kreuzallergie mit Penicillinen**
- **Nephrotoxisch**
- Neurotoxisch.

Carbapeneme

Reserveantibiotika mir sehr breitem Wirkungsspektrum.

Wirkungsspektrum

Tab. 18.4 Wirkungsspektrum der Carbapeneme

Carbapeneme: Wirkstoffe	Wirkungsspektrum
Imipenem, Meropenem, Ertapenem β-Laktamase-stabil	• Gram^{pos} und gram^{neg} Keime • Außer Ertapenem auch pseudomonaswirksam • Anaerobier

Anwendung

Carbapeneme werden bei **schweren Infektionen** (i.v.) angewandt.

Pharmakokinetik

Imipenem wird rasch durch Dihydropeptidasen der Niere abgebaut. Um die HWZ zu verlängern, wird es mit Cilastatin kombiniert, das die Peptidasen hemmt.

Monobactame

Wirkstoff
Aztreonam.

Wirkungsspektrum
Gramnegative aerobe Bakterien. Unwirksam bei grampositiven Kokken und Anaerobiern.

Anwendung
- Schwere Infektionen der Nieren, der Harnwege, des Respirationstrakts
- Meningitis mit sensiblen Erregern.

Aminoglykoside

Breites Wirkungsspektrum, aber eine enge therapeutische Breite → Drug Monitoring.

Wirkungsspektrum

Tab. 18.5 Wirkungsspektrum der Aminoglykoside

Aminoglykoside: Wirkstoffe	Wirkungsspektrum
Tobramycin, Gentamicin, Streptomycin, Spectinomycin, Neomycin	• Staphylokokken und $gram^{neg}$ Keime inkl. Pseudomonas • **Nicht**: Streptokokken, Pneumokokken, Anaerobier, intrazelluäre Keime

Anwendung
- Tobramycin, Gentamicin: schwere Infektionen wie Endokarditis, Pseudomonasinfektionen
- Streptomycin: Kombinationstherapie der Tuberkulose
- Spectinomycin: Gonorrhö. Mittel 2. Wahl bei Penicillinallergie
- Neomycin: lokale Infektionen der Haut oder Darm
- Synergismus und sinnvolle Kombination mit β-Laktam-Antibiotika.

Pharmakokinetik
- Aminoglykoside werden i.v. angewandt. **Ausnahme**: Neomycin wird für die lokale Wirkung im Darm oral angewandt, da es nicht resorbiert wird
- HWZ ca. 3 h, aber postantibiotischer Effekt mit langer Wirkdauer
- **Elimination: renal**, glomerulär filtriert.

Achtung, IMPP-Stolperfalle: Aminoglykoside werden **glomerulär filtriert**, Penicillin G wird **tubulär sezerniert**. Beide werden also renal eliminiert.

Unerwünschte Wirkungen
Wechselwirkungen: Verstärkung der Wirkung nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien.

Aminoglykoside sind nephrotoxisch und ototoxisch: Störungen im Gleichgewichts- und Hörorgan.
Vorsicht bei der Kombination mit anderen nephrotoxischen Medikamenten, z. B. Cephalosporine, oder ototoxischen Substanzen, z. B. Furosemid.

Makrolidantibiotika

Sehr gut verträglich. Können in der Schwangerschaft und bei Kindern angewandt werden.

Wirkungsspektrum

Tab. 18.6 Wirkungsspektrum der Makrolidantibiotika

Makrolidantibiotika: Wirkstoffe	Wirkungsspektrum
Erythromycin, Roxithromycin, Clarithromycin, Azithromycin	• $Gram^{pos}$ und einige $gram^{neg}$ Keime wie Helicobacter, Legionellen, Haemophilus • Zellwandlose Keime: Mykoplasmen • Intrazelluläre Keime: Chlamydien

Anwendung
- Alternative bei Penicillinallergie
- Eradikationstherapie bei H. pylori (→ Kap. 10)
- Infektionen mit Mykoplasmen und Chlamydien
- Erythromycin wird außerdem als **Prokinetikum** verwendet.

Pharmakokinetik
- Metabolismus über **Cytochrom P450** und biliäre Elimination
- Kurze HWZ bei Erythromycin (2 h) und Clarithromycin (5 h), länger bei den anderen Substanzen.

Makrolidantibiotika hemmen Cytochrom P450. Die Wirkung anderer Medikamente kann verstärkt werden, z. B. Cumarine, Digitoxin, Theophyllin.

Unerwünschte Wirkungen

- Herzrhythmusstörungen: Torsade-de-pointes-Tachykardie
- Rhabdomyolysen bei Kombination mit Statinen.

Lincosamide

Besitzen den gleichen Wirkmechanismus wie Makrolide (→ Tab. 18.1).
Sie **reichern sich im Knochen** an.

Wirkstoffe

Lincomycin, Clindamycin.

Wirkungsspektrum

Grampositive Kokken, insbesondere **Staphylokokken**, und anaerobe gramnegative Stäbchen.

Anwendung

- Anaerobierinfektionen: Abszesse, Aspirationspneumonie
- Staphylokokken-Osteomyelitis
- Endokarditisprophylaxe.

Tetrazykline

Haben ein breites Wirkungsspektrum, reichern sich aber in Knochen und Zähnen an und dürfen deshalb nicht in der Schwangerschaft und nicht Kindern gegeben werden.

Wirkungsspektrum

Tab. 18.7 Wirkungsspektrum der Tetrazykline

Tetrazykline: Wirkstoffe	Wirkungsspektrum
Tetracyclin, Doxycyclin, Minocyclin	• Gram^{pos} und gram^{neg} Keime • Zellwandlose Keime: Mykoplasmen • Intrazelluläre Keime: Chlamydien • **Nicht:** Pseudomonas, Proteus

Anwendung

Unter anderem Pneumonie, Syphilis, Borreliose, Chlamydien- und Mykoplasmeninfektion.

Pharmakokinetik

Die Elimination erfolgt durch Metabolismus und biliäre Elimination.
Außer Tetracyclin: renale Elimination.

Wechselwirkungen: Die Resorption von Tetrazyklinen aus dem Darm wird durch Antazida, z. B. Aluminiumhydroxid, Milch und Eisen vermindert. Keine gleichzeitige Einnahme.

Unerwünschte Wirkungen

- Zahnveränderungen
- Ossärer Wachstumsstopp
- Fototoxisch.

Wichtige Auslöser einer fototoxischen Dermatitis sind: Tetrazykline, Psoralene, Johanniskraut, Amiodaron.

Gyrasehemmer

Syn.: Chinolone. Haben ein gutes Wirkungsspektrum im gramnegativen Bereich. Die neueren Substanzen sind außerdem gut wirksam auf grampositive Erreger und Anaerobier. Gyrasehemmer führen zu Knorpelschäden in der Wachstumsphase → keine Anwendung in der Schwangerschaft und bei Kindern.

Wirkungsspektrum

Tab. 18.8 Wirkungsspektrum der Gyrasehemmer

Gyrasehemmer: Wirkstoffe	Wirkungsspektrum
• Gruppe I: Norfloxacin • Gruppe II: Ciprofloxacin und Ofloxacin • Gruppe III: Levofloxacin • Gruppe IV: Moxifloxacin	• Gram^{neg} Keime inkl. Haemophilus, Enteritiserreger, Legionellen • Ab Gruppe II: zusätzlich zellwandlose und intrazelluläre Keime: Mykoplasmen und Chlamydien • Gruppe IV: zusätzlich gram^{pos} Keime und Anaerobier

Anwendung

Unter anderem Pneumonie, infektiöse Gastroenteritis, Harnwegsinfektion.

Pharmakokinetik

Die Elimination erfolgt renal, deshalb gut geeignet bei Harnwegsinfekten.
Ausnahme: Moxifloxacin wird metabolisiert.

Einige Gyrasehemmer hemmen Cytochrom P450.

Unerwünschte Wirkungen

- Knorpelschädigung
- Senkung der Krampfschwelle.

Sulfonamide und Diaminopyrimidine

Gegen Sulfonamide haben sich viele Resistenzen gebildet, deshalb erfolgt die Anwendung fast nur noch in Kombination mit den synergistisch wirkenden Diaminopyrimidinen.

Wirkstoffe

- Sulfonamide: Sulfadiazin, Sulfamethoxazol, Sulfadoxin
- Diaminopyrimidine: Trimethoprim, Pyrimethamin
- Kombination Sulfamethoxazol + Trimethoprim = **Co-trimoxazol**.

Anwendung

- Co-trimoxazol: infektiöse Gastroenteritis, Harnwegsinfektion, Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (einst Pneumocystis carinii)
- Sulfadoxin-Pyrimethamin: Malariatherapie
- Pyrimethamin: Toxoplasmose.

Unerwünschte Wirkungen

Sulfonamide:

- Allergische Reaktionen mit Kreuzallergie zu anderen Sulfonamidderivaten wie Sulfonylharnstoffe und Thiaziddiuretika
- Fototoxisch
- Nephrotoxisch.

Chloramphenicol

Breites Spektrum, jedoch schwere Nebenwirkungen. Deshalb wird es nur bei besonderen Indikationen eingesetzt.

Wirkungsspektrum

Grampositive und gramnegative Erreger, Rickettsien, Anaerobier.

Anwendung

- Typhus
- Meningitis, da sehr gut ZNS-gängig.

Unerwünschte Wirkungen

- Irreversible Knochenmarkaplasie: allergisch bedingt
- Reversible Knochenmarkdepression: dosisabhängig
- Wegen verminderter Metabolisierung kann bei Neugeborenen das Grey-Syndrom auftreten: Erbrechen, Meteorismus, Atemdepression
- Herxheimer-Reaktion: Schock z. B. bei Typhus wegen massiver Endotoxinfreisetzung.

Chloramphenicol hemmt Cytochrom P450.

Glykopeptidantibiotika

Reserveantibiotika bei Infektionen mit multiresistenten grampositiven Bakterien. Wegen der Toxizität, insbesondere der Niere, ist ein Drug monitoring notwendig.

Wirkstoffe

Vancomycin, Teicoplanin.

Wirkungsspektrum

Nur grampositive Keime, insbesondere multiresistente Stämme.

Anwendung

- Schwere Infektionen mit multiresistenten Stämmen, z. B. MRSA (i.v.)
- Pseudomembranöse Enterokolitis durch Clostridium difficile, p.o. für Wirkung im Darm.

Pharmakokinetik

Unverändert renale Elimination.

Unerwünschte Wirkungen

- Nephrotoxisch
- Ototoxisch
- Allergie: Red-Man-Syndrom mit Hauterythem, RR ↓.

Metronidazol

Wirkt auf obligat anaerobe Keime und Protozoen. Es besitzt außerdem einen gewissen immunsuppressiven Effekt, was bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen genutzt wird.

Wirkungsspektrum

- Obligat anaerobe Keime außer Aktinomyzeten
- Protozoen: Amöbien, Trichomonas, Lamblien.

Das Wirkungsspektrum von Metronidazol ist eine Lieblingsfrage des IMPP. Deshalb etwas genauer:
- Entamoeba histolytica
- Trichomonas vaginalis
- Giardia lamblia
- Bacteroides fragilis
- Gardnerella vaginalis (sog. Aminkolpitis).

Anwendung
- Anaerobier- und Protozoeninfektionen
- Pseudomembranöse Enterokolitis, Sigmadivertikulitis
- Fisteln bei Morbus Crohn.

Pharmakokinetik
Metabolismus in der Leber.

Unerwünschte Wirkungen
Metronidazol verzögert den Alkoholabbau → Alkoholunverträglichkeit (= Antabus-Syndrom).

Weitere Antibiotika

Polypeptidantibiotika. Unter anderem Polymyxin, werden nicht resorbiert und nur lokal angewandt zur Darm- und Hautdesinfektion. Unerwünschte Wirkungen treten nur bei Resorption auf, z. B. über Wundflächen. Dann stark nephro- und neurotoxisch.

Fosfomycin. Reserveantibiotikum bei Staphylokokkeninfektionen. Es ist liquorgängig und kann deshalb z. B. bei einer Infektion eines Hirnventrikel-Shunts mit St. aureus angewandt werden.

Nitrofurantoin. Reserveantibiotikum bei Harnwegsinfektionen. Renale Elimination. Viele unerwünschte Wirkungen.

Neue Wirkstoffe und Wirkstoffklassen:
- Linezolid ist ein Oxazolidinon und wirkt auf multiresistente grampositive Erreger, z. B. MRSA
- Tigecyclin ist ein Glycylcyclin (Tetrazyklinderivat). Es hat ein sehr breites Wirkungsspektrum und ist u. a. gegen multiresistente Keime, z. B. MRSA, wirksam
- Daptomycin ist ein Lipopeptid gegen grampositive multiresistente Keime.

CHECK-UP

- ☐ Welche Antibiotika erreichen ihre Wirkung durch Hemmung der Zellwandsynthese, Hemmung der Proteinsynthese und Hemmung der DNA-Synthese? Geben Sie auch jeweils an, welche Art der Wirkung (bakterizid oder bakteriostatisch) erreicht wird.
- ☐ Welche Antibiotika können Sie bei Infektionen in der Schwangerschaft einsetzen?
- ☐ Welche wichtigen Nebenwirkungen treten bei Aminoglykosidantibiotika, Makrolidantibiotika und Tetrazyklinen auf?

Antimykotika, Virustatika, Anthelminthika, Chlorhexidin

Antimykotika

Die wichtigsten „Pilzmittel" sind in der → Tabelle 18.9 zusammengefasst.

Wirkmechanismus
- Azolderivate und Allylamine entfalten ihre antimykotische Wirkung durch Hemmung der Ergosterolsynthese
- Griseofulvin hemmt die Transkription
- Polyen-Antibiotika wie **Amphotericin B** und Nystatin bilden **Komplexe mit Sterolen der Membran aus und führen zu Membranschäden**
- Flucytosin hemmt die fungale DNA- und RNA-Synthese.

Virustatika

Es gibt nur wenige Medikamente zur Therapie von Viruserkrankungen.
Zahlreiche Virustatika hemmen den Nukleinsäurestoffwechsel. Beispielsweise werden **Nu-**

Tab. 18.9 Wichtige Antimykotika mit Angabe ihres Wirkungsspektrums

Antimykotikum	D	H	S	Anwendung und Besonderheiten
Griseofulvin	+	–	–	Hautmykose: orale Anwendung, wirkt nicht lokal
Allylamin Terbinafin	+	–	–	Hautmykose: orale oder lokale Anwendung
Amphotericin B	–	+	+	Schwere Organmykosen. Sehr wirksam, aber sehr toxisch: **nephro-**, hepato-, neurotoxisch. Für systemische Wirkung i.v.-Anwendung, da schlechte Resorption Bessere Verträglichkeit bei lokaler Anwendung, z. B. als Lutschtablette, zur Prophylaxe von oropharyngealen Pilzinfektionen bei Immunsuppression
Nystatin	+	+	–	Lokale Candida-Infektion: nur lokale Anwendung. Sehr gut verträglich
Flucytosin	–	+	+	Systemische Mykosen, häufig in Kombination mit Amphotericin B: oral und i.v. Unerwünschte Wirkungen: Agranulozytose
Azolderivat • Itraconazol • Ketoconazol • Fluconazol	+ + –	+ + +	+ – –	Haut- und Organmykosen. Breites Wirkungsspektrum, besser verträglich als andere Antimykotika: **oral** und i.v. Azole **hemmen Cytochrom P450**
Echinocandine Caspofungin	–	+	+	Neue Substanzklasse: invasive Candidiasis und Aspergillose, i.v.-Anwendung

D: Dermatophyten. H: Hefen (Candida, Cryptococcus). S: Schimmelpilze (Aspergillus)

kleosidanaloga als falscher Baustein in die DNA eingebaut und bewirken den Abbruch der DNA-Synthese. Bei der Influenzatherapie verhindern Virustatika das Uncoating und die Ausbreitung der Viren.
Antiretrovirale Substanzen zur Therapie einer HIV-Infektion ➜ Therapie spezieller Infektionen.

Aciclovir

- Nukleosidanalogon: bewirkt einen Abbruch der DNA-Synthese
- Indikation: Infektionen mit Herpes-simplex-Virus, Varicella-Zoster-Virus.

Ganciclovir

- Nukleosidanalogon: bewirkt einen Abbruch der DNA-Synthese
- Indikation:
  - Insbesondere bei schweren Infektionen mit Cytomegalievirus bei immunsupprimierten Patienten
  - Auch wirksam gegen Herpes-simplex-, Varicella-Zoster- und Epstein-Barr-Virus
- Unerwünschte Wirkung: Knochenmarksuppression.

Foscarnet

- Pyrophosphatanalogon: hemmt die DNA-Synthese
- Indikation: Infektion mit Cytomegalievirus als Alternative zu Ganciclovir.

Amantadin

- Verhindert das Uncoating bei Influenza-A- und -C-Viren indem es den M2-Ionenkanal hemmt. Dieser Kanal ist ein für das Uncoating notwendiges Membranprotein des Influenzavirus
- Indikation:
  - Prophylaxe der Influenza-A-Infektion bei Risikopatienten, die nicht geimpft wurden sowie Therapie der Influenzainfektion. Nur innerhalb der ersten 48 h wirksam
  - Wirkt außerdem beim Morbus Parkinson (➜ Kap. 16).

Neuraminidasehemmer

- Waren die „Renner" während der Schweinegrippe 2009/2010
- Wirkstoffe: Zanamivir, Oseltamivir (Tamiflu®)
- Wirkmechanismus: Die Neuraminidase ist ein Oberflächenmerkmal auf Influenzaviren,

die für die Freisetzung der Viruspartikel aus infizierten Zellen notwendig ist. Durch Hemmung dieses Enzyms bleiben die Viren auf der infizierten Zelle haften und ihre Ausbreitung wird verhindert.
- Wirksam nur gegen Influenza-A- und B-Viren (nicht C!)
- Indikation: Therapie der Influenzainfektion. Nur innerhalb der ersten 48 h wirksam. Auch zur Prophylaxe bei Risikopatienten, z. B. während einer Grippeepidemie, geeignet.

Ribavirin
- Nukleosidanalogon. Der genaue Wirkmechanismus auf Hepatitis-C-Viren ist jedoch unklar
- Indikation: chronische Hepatitis C in Kombination mit (pegyliertem) Interferon α.

Adefovir
- Hemmt als Nukleotidanalogon die DNA-Polymerase der Hepatitis-B-Viren und senkt die Viruslast bei Hepatitis-B-Infektion
- Indikation: chronische Hepatitis B. Bei der chronischen Hepatitis B verwendet man auch das Nukleosidanalogon Lamivudin (→ Therapie spezieller Infektionen).

Anthelminthika

Anthelminthika dienen der Therapie von Wurmerkrankungen.
- **Praziquantel**: Bandwürmer, **Schistosomen**
- **Mebendazol**:
  - **Fadenwürmer** inkl. Ankylostomiasis, Askariasis, Enterobiasis, Oxyuriasis, Trichuriasis
  - Nichtoperable **Echinokokkose**
  - **Nicht**: Schistosomen
- **Niclosamid**: Bandwürmer.

Chlorhexidin

Desinfektionsmittel. Stark antibakteriell wirksam, indem es die Erregerzellwand schädigt.

Anwendung
Haut- und Schleimhautdesinfektion, insbesondere für Mundspülungen: **hemmt die Neubildung von Zahnplaques**.
Chlorhexidin hat den Vorteil, lange auf Zähnen und Mundschleimhaut zu haften, ohne durch die Schleimhäute in den Körper einzudringen.

Unerwünschte Wirkungen
- **Geschmacksstörungen**
- Zahnverfärbungen.

CHECK-UP

- ☐ Wie wirkt Amphotericin B und welche Indikationen hat es?
- ☐ Welche pharmakologischen Wirkprinzipien werden zur Behandlung der Influenza-A-Infektion angewandt?
- ☐ Nennen Sie bei nachfolgenden Infektionen das geeignete Antiinfektivum: Herpes-simplex-Enzephalitis, chronische Hepatitis C, invasive Candidose, CMV-Infektion bei Immunsuppression, Schistosomeninfektion, Varicella-Zoster-Infektion.

Therapie spezieller Infektionen

Pneumonie

Die kalkulierte Therapie richtet sich danach, ob die Pneumonie ambulant erworben wurde – mit oder ohne Risikofaktoren wie Komorbidität, Antibiotikavortherapie, klinischer Zustand, Patienten aus Pflegeheimen – oder ob die Pneumonie erst im Krankenhaus auftrat.
- Ambulant erworbene Pneumonie ohne Risikofaktoren:
  - **1. Wahl Aminopenicillin**, z. B. Amoxicillin
  - Alternativ Makrolidantibiotikum, z. B. Clarithromycin, Tetracyclin (Doxycyclin)
- Ambulant erworbene Pneumonie mit Risikofaktoren:
  - **1. Wahl Aminopenicillin + β-Laktamase-Inhibitor**, z. B. Amoxicillin + Clavulansäure
  - Alternativ Gyrasehemmer, z. B. Moxifloxacin
- Müssen Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie stationär behandelt werden, so wird die Antibiotikatherapie erweitert und parenteral durchgeführt:

Tab. 18.10 Spezifische Antibiotikatherapie bei infektiöser Gastroenteritis

Erkrankung/Erreger	Antibiotikatherapie
Reisediarrhö (häufig E. coli)	Co-trimoxazol oder Gyrasehemmer als Kurzzeittherapie
Salmonellen	Nur bei schlechtem AZ, hohem Alter, Säuglingen: Ampicillin. Alternative bei Erwachsenen: Co-trimoxazol, Gyrasehemmer
Shigellen	Co-trimoxazol, Amipicillin, Gyrasehemmer
Campylobacter	Nur bei schlechtem AZ: Makrolidantibiotikum
Yersinien	Nur bei schlechtem AZ: Co-trimoxazol
Amöben, Lamblien	Metronidazol
Typhus	Ampicillin. Alternativ: Chloramphenicol, Co-trimoxazol, Gyrasehemmer
Cholera	Tetrazykline, Co-trimoxazol
Pseudomembranöse Enterokolitis	Metronidazol, Vancomycin

  - Aminopenicillin + β-Laktamase-Inhibitor oder Cephalosporin der Gruppe 2 oder 3, z. B. Cefuroxim, Ceftriaxon, ggf. in Kombination mit einem Makrolidantibiotikum
  - Gyrasehemmer
  - Carbapenem, ggf. in Kombination mit einem Makrolidantibiotikum
- Nosokomiale Pneumonie. Die Therapie ist von Anfang an breiter ausgelegt: Aminopenicillin + β-Laktamase-Inhibitor oder Cephalosporin der Gruppe 2 oder 3 oder Gyrasehemmer. Bei schwerem Verlauf erfolgt eine Kombinationstherapie, z. B. **Gyrasehemmer mit Cephalosporin** oder Carbapenem
- Bei Aspiration sollten Antibiotika gegen Anaerobier in der Therapie sein, z. B. Clindamycin, Metronidazol oder Carbapenem.

■ Infektiöse Gastroenteritis

Wichtigste Maßnahme: Rehydratation mit Glukose, Elektrolyten, Wasser. Spezifische Antibiotika sind in der → Tabelle 18.10 aufgelistet.

■ Darmdekontamination

Kann z. B. zur Vorbereitung bei einer Darmoperation notwendig sein. Erfolgt mit lokal wirksamen Antibiotika. Es handelt sich meist um eine Kombination aus einem Polypeptidantibiotikum, z. B. Polymyxin, mit einem Aminoglykosid, z. B. Tobramycin oder Neomycin, und dem Antimykotikum Amphotericin B.

Tab. 18.11 Therapie des rheumatischen Fiebers

Rheumatisches Fieber	Therapie
Akutphase	• Penicillin G i.v., alternativ Cephalosporine, Makrolidantibiotika • Außerdem antiinflammatorische Therapie mit ASS, ggf. Glukokortikoiden
Rezidivprophylaxe	Depotpenicillin i.m. über 10 Jahre bzw. bis ins Erwachsenenalter, danach Endokarditisprophylaxe (→ s.u.)

■ Rheumatisches Fieber

Es handelt sich um eine postinfektiöse Zweiterkrankung nach einer Infektion mit β-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A.

■ Infektiöse Endokarditis

Endokarditisprophylaxe

Wird nur bei bestimmten invasiven Eingriffen und nur bei Risikopatienten empfohlen (→ Tab. 18.12).

Endokarditistherapie

Die Therapie richtet sich nach dem Erregerspektrum.

Streptokokken.

- Penicillin G i.v. für 4 Wochen oder
- **Penicillin G + Gentamicin für 2 Wochen**
- Penicillinunverträglichkeit: Vancomycin oder Ceftriaxon.

Tab. 18.12 Endokarditisprophylaxe: Wann, bei wem, womit?

Invasiver Eingriff	• In der Mundhöhle • Im Respirationstrakt. Nur bei bestimmten Maßnahmen: z. B. Tonsillektomie • Bei Patienten mit manifesten Infektionen im Bereich des Gastrointestinal-, Urogenitaltrakts und infizierter Haut
Risikopatient	• Alle Patienten mit Klappenersatz, mechanisch oder biologisch • 6 Monate nach Klappenoperation oder interventionell behandelte Herzfehler unter Verwendung von alloprothetischem Material • Überstandene Endokarditis • Angeborene Herzfehler: zyanotische Herzfehler, Implantation eines Conduits oder residueller Defekt • Herztransplantierte Patienten mit Valvulopathie
Prophylaxe	• **Amoxicillin** p.o. oder Ampicillin i.v. • Bei Penicillinallergie: **Clindamycin** p.o. oder i.v.

Staphylokokken.

- Penicillinasefestes Penicillin + Gentamicin
- MRSA oder Penicillinunverträglichkeit: Vancomycin + Gentamicin
- Klappenprothese: jeweils zusätzlich Rifampicin.

Enterokokken.

- Ampicillin + Gentamicin
- Penicillinunverträglichkeit: Vancomycin + Gentamicin.

Unbekannter Erreger.

- Nativklappe: Ampicillin + Gentamicin + Cephalosporin
- Kunstklappe: Vancomycin + Gentamicin + Rifampicin.

Tuberkulose

Die Tuberkulosetherapie ist eine mehrmonatige Kombinationstherapie zur Vermeidung von Resistenzen und Erregerpersistenz.

- Initialphase
  - 4-fach-Therapie, 2 Monate
  - INH + Rifampicin + Pyrazinamid + Ethambutol oder Streptomycin
- Stabilisierungsphase
  - 2-fach-Therapie, 4 Monate
  - INH + Rifampicin.

Bei Niereninsuffizienz müssen Ethambutol und Streptomycin reduziert werden, bei Leberinsuffizienz Pyrazinamid und Rifampicin.

INH (Isoniazid)

- Ist gut wirksam gegen extra- und intrazelluläre Erreger
- **Liquorgängig**: Anwendung bei tuberkulöser Meningitis
- Wird metabolisiert. Genetisch determiniert: **Schnellacetylierer vs. Langsamacetylierer**
- **Unerwünschte Wirkungen**: Neurotoxisch durch Vitamin-B_6-Antagonismus → Polyneuropathie, Krämpfe, Psychose.

Zum Vermeiden der neurologischen Nebenwirkungen von INH wird Vitamin B_6 gegeben.

Rifampicin

- **Hemmt die DNA-abhängige RNA-Polymerase**
- Unerwünschte Wirkungen: hepatotoxisch.
- Rifampicin wird nicht nur bei der Tuberkulose angewandt, sondern wegen der guten Wirksamkeit auf Staphylokokken zur Kombinationstherapie von Infektionen künstlicher Herzklappen und Endoprothesen.

Rifampicin bewirkt eine Enzyminduktion von Cytochrom P450.

Weitere Antituberkulotika

- **Pyrazinamid**. Unerwünschte Wirkungen: hepatotoxisch, **Hyperurikämie**, Fotosensibilisierung
- **Ethambutol**. Unerwünschte Wirkungen: irreversible Sehstörungen durch **retrobulbäre Neuritis**
- **Streptomycin**: Aminoglykosid und einziges Antituberkulotikum, das parenteral angewandt werden muss. Es ist nephro- und ototoxisch

Tab. 18.13 Derzeit gängige Medikamente zur Prophylaxe und Therapie der Malaria mit Angabe wichtiger unerwünschter Wirkungen. Auflistung in alphabetischer Reihenfolge

Medikament	Indikation, Besonderes	Unerwünschte Wirkungen
Artemether + Lumefantrin	Therapie, nicht Prophylaxe	QT-Zeitverlängerung
Atovaquon + Proguanil	Prophylaxe und Therapie	• Gastrointestinale Störungen • Schlafstörungen, Depressionen
Chinin	**Therapie der komplizierten Malaria**	• Hör-, Sehstörungen • Herzrhythmusstörungen, RR ↓ • Hämolytische Krise bei Glucose-6-phosphat-Dehydrogenasemangel
Chloroquin	• **Prophylaxe,** jedoch häufig Resistenzen • **Therapie.** Mittel der Wahl aller Malariaformen außer bei Resistenz	• Gut verträglich bei Kurzzeitanwendung • Ansonsten: Neuropathie, Kardiomyopathie, Augenschäden • Hämolytische Krise bei Glucose-6-phosphat-Dehydrogenasemangel
Doxycyclin	• Prophylaxe • Zur Therapie nur in Kombination – meist mit Chinin – bei komplizierter Malaria	→ Tetrazykline. Für die Prophylaxe ist Doxycyclin in Deutschland nicht zugelassen
Mefloquin	Prophylaxe und Therapie bei Chloroquinresistenz	• Neurotoxisch: Psychosen, Krämpfe • Herzrhythmusstörungen
Primaquin	**Rezidivprophylaxe der Malaria tertiana als Anschlussbehandlung,** z. B. an Chloroquintherapie	**Hämolytische Krise bei Glucose-6-phosphat-Dehydrogenasemangel**
Sulfadoxin-Pyrimethamin	Therapie, allerdings in Deutschland dafür nicht mehr zugelassen	→ Sulfonamide und Diaminopyrimidine

- Protionamid ist ein orales Antituberkulotikum der 2. Wahl. Es wird bei Tbc-Resistenz gegen o. g. Substanzen und bei Lepra angewandt.

Malariaprophylaxe und -therapie

In der → Tabelle 18.13 sind alle derzeit angewandten Malariamittel aufgeführt, die zur Prophylaxe und/oder Therapie geeignet sind. Problematisch ist die Resistenzentwicklung. Deshalb werden von der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) für jedes Land aktuelle Empfehlungen ausgegeben (www.dtg.org).

> Bei Glucose-6-phosphat-Dehydrogenasemangel wird Glutathion als Antioxidans nicht ausreichend regeneriert, sodass oxidierende Substanzen Hämolysen auslösen können. Dazu zählen: Primaquin, Chinin, Chloroquin, Sulfonamide, Chloramphenicol, aber auch Paracetamol.

Einige Medikamente haben weitere Indikationen außerhalb der Malariatherapie:
- Atovaquon: Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (einst Pneumocystis-carinii-Pneumonie)
- Chloroquin: rheumatoide Arthritis, Lupus erythematodes (→ Kap. 14)
- Doxycyclin: gängiges Antibiotikum (→ Tetrazykline)
- Pyrimethamin: Toxoplasmose in Kombination mit einem Sulfonamidantibiotikum.

Malariaprophylaxe

Erfolgt nur in Hochrisikogebieten, z. B. in Afrika:
- mit Mefloquin oder Atovaquon + Proguanil oder Doxycyclin. Chloroquin ist prinzipiell auch für die Prophylaxe geeignet, jedoch bestehen in den meisten Regionen Resistenzen
- Dauer: 1 Woche vor, während und bis 4 Wochen nach der Reise. **Ausnahme**: Atovaquon + Proguanil wird 1–2 Tage vor der Reise begonnen, daher gut bei Last-Minute-Reisen.

Stand-by-Medikation

Notfallmedikation, wenn Malariasymptome auftreten und ein Arzt innerhalb von 24 h nicht erreicht wird. Anwendung in Gebieten mit niedrigem und mittlerem Malariarisiko.

- Chloroquin: nur noch in wenigen Gebieten ohne Resistenzen wie Mittelamerika
- Mefloquin oder Atovaquon + Proguanil oder Artemeter + Lumefantrin: in Gebieten mit mefloquinsensiblen Plasmodium-falciparum-Stämmen, z. B. Südamerika, Indien
- Atovaquon + Proguanil oder Artemeter + Lumefantrin in Gebieten mit Mefloquinresistenz, z. B. Südostasien.

Antiretrovirale Therapie

Die antiretrovirale Therapie wird zur Behandlung von HIV-Patienten verwendet. Es handelt sich dabei um eine lebenslange Therapie mit Kombinationspräparaten: Verzögerung der Resistenzentwicklung, Optimierung der Wirkung. Die Therapie ist mit zahlreichen unerwünschten Wirkungen verbunden, daher sind Compliance-Probleme häufig.

Eine antiretrovirale Therapie wird eingeleitet bei:

- Allen symptomatischen HIV-Patienten: CDC-Stadium B und C
- Asymptomatischen HIV-Patienten – CDC-Stadium A – mit einer CD4-Zellzahl < 350/µl. Bei Auftreten von Zusatzkriterien wie hoher Viruslast kann auch bei höherer Zellzahl eine Therapie indiziert sein.

Wirkstoffe

- **Nukleosidische, nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren** (NRTI): Didanosin, Lamivudin, Zidovudin, Emtricitabin, Tenofovir
- **Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren** (NNRTI): Efavirenz, Nevirapin
- **Proteaseinhibitoren** (PI): Lopinavir. Indinavir wegen Toxizität nicht mehr empfohlen. Ritonavir ist auch ein PI, jedoch in therapeutischer Dosierung sehr toxisch. Ritonavir wird aber in niedriger Dosis zur Boosterung anderer PI verwendet. Dabei erhöht Ritonavir die Plasmakonzentrationen und HWZ der anderen PI
- **Integraseinhibitor** (INI): Raltegravir.

Die antiretrovirale Therapie erfolgt mit:

- 2NRTI + 1 NNRTI oder
- 2NRTI + 1 PI oder
- 2NRTI + 1 INI.

Wirkmechanismus

Eine Hemmung der HI-Viren erfolgt über drei virusspezifische Enzyme:

- **Hemmung der reversen Transkriptase**, die die Viren-RNA in DNA übersetzt, damit diese ins Wirtsgenom eingebaut werden kann:
  - Die NNRTI hemmen die reverse Transkriptase direkt
  - NRTI sind Nukleosid-Analoga, die nach Aktivierung durch Phosphorylierung in der Wirtszelle in die DNA des Provirus eingebaut werden und dann zum Abbruch der Nukleinsäuresynthese führen. Das Nukleotid-Analogon Tenofovir ist bereits phosphoryliert
- **Hemmung der Protease**, die die für die Replikation notwendigen Proteine aus einem Vorläuferprotein der HI-Viren abspaltet
- **Hemmung der Integrase**, die die Integration der DNA-Kopie der viralen RNA in das Wirtsgenom vermittelt.

Neue Medikamente:

- Maraviroc ist ein Antagonist am CCR5-Rezeptor, einem Korezeptor, über den die HI-Viren in die Wirtszelle gelangen. Bei 80 % der HIV-Infizierten vorhanden
- Enfuvirtid hemmt die Fusion von HI-Viren mit der Wirtszelle (Fusionsinhibitor). Subkutane Anwendung. Bei Versagen der o. g. Therapieregimes.

Pharmakokinetik

Die meisten Substanzen werden hepatisch metabolisiert. Einige sind Inhibitoren andere Induktoren von Cytochrom P450. Deshalb können zahlreiche Medikamenteninteraktionen auftreten.

Unerwünschte Wirkungen

Neue Substanzen sind besser verträglich. Dennoch treten häufig gastrointestinale Störungen, Exantheme, Polyneuropathien, Kopfschmerzen und Blutbildveränderungen auf.

Therapie einiger opportunistischer Infektionen

- Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (einst Pneumocystis carinii): Co-trimoxazol

- Toxoplasmose: Therapie mit Pyrimethamin + Sulfonamidantibiotikum; Primärprophylaxe mit Co-trimoxazol
- Candidainfektion: Amphotericin B, Fluconazol
- HSV-Infektion: Aciclovir
- CMV-Infektion: Ganciclovir.

Postexpositionsprophylaxe (PEP)
Besteht die Indikation zur PEP, so soll diese möglichst schnell nach Exposition – innerhalb von 24 h, besser noch innerhalb von 2 h, nicht mehr nach 72 h – begonnen werden.
Dauer: mindestens 4 Wochen.
Verwendet werden: 2 NRTI + 1 PI oder 2 NRTI + 1 NNRTI oder 3 NRTI.

Weitere Infektionskrankheiten

Tab. 18.14 Antibiotische Therapie weiterer Infektionskrankheiten

Erkrankung	Antibiotische Therapie
Anaerobier-Infektion	Wirksame Antibiotika: Carbapeneme, das Cephalosporin Cefoxitin, Metronidazol und Clindamycin
Bakterielle Meningitis	• Bei unbekanntem Erreger: Initialtherapie mit Cephalosporin aus Gruppe 3, z. B. Ceftriaxon + Ampicillin i.v. wegen Listerien • Bei Erregernachweis mit Pneumokokken, Meningokokken: Penicillin G oder Cephalosporin der Gruppe 3 • Bei Erregernachweis von Listerien: Ampicillin + Aminoglykosid. Cephalosporine sind unwirksam auf Listerien • Umgebungsprophylaxe bei Meningokokken-Meningitis: meist Rifampicin für 2 Tage
Borreliose	• Frühphase, Erythema migrans: Erwachsene Doxycyclin, Kinder Amoxicillin • Spätphase, Komplikationen wie Karditis, Arthritis: Cephalosporin, z. B. Ceftriaxon, Penicillin G
Eitrige Tonsillitis	• Oralpenicillin: Penicillin V • Bei Penicillinallergie: Makrolidantibiotikum
Gonorrhö	• Cephalosporin i.m. oder Depotpenicillin i.m. • Alternativ: Spectinomycin, Tetrazykline
Harnwegsinfekt	• Co-trimoxazol oder Amoxicillin • In der Schwangerschaft: Amoxicillin • Pyelonephritis: Co-trimoxazol oder Gyrasehemmer
Legionärskrankheit	Makrolidantibiotikum oder Gyrasehemmer
Systemische MRSA-Infektion	Wirksame Antibiotika: Vancomycin, Teicoplanin, Linezolid, Tigecyclin, Daptomycin
Osteomyelitis	• Penicillinasefestes Penicillin oder Clindamycin • Bei chronischem Verlauf: Gyrasehemmer oder Cephalosporin
Pseudomembranöse Enterokolitis	Metronidazol, Vancomycin (p.o.)
Systemische Pseudomonasinfektion	Wirksame Antibiotika: Ceftazidim, Carbapeneme, Breitspektrumpenicilline (Piperacillin), Aminoglykoside und Gyrasehemmer
Syphilis	• Depot-Penicillin i.m. oder Doxycyclin • Bei Neurosyphilis: Penicillin G i.v.
Urethritis	• Mykoplasmen, Chlamydien: Doxycyclin oder Makrolidantibiotikum oder Gyrasehemmer • Trichonomaden: Metronidazol

■ CHECK-UP

- ☐ Warum ist die Therapie der Tbc eine Kombinationstherapie? Wie erfolgt sie? Nennen Sie für jedes Medikament eine wichtige unerwünschte Wirkung.
- ☐ Womit können Sie die Malaria tertiana behandeln und welche unerwünschten Wirkungen können auftreten?
- ☐ Nennen Sie zu nachfolgenden Erkrankungen das Antibiotikum der Wahl (Substanzklasse sowie ein Wirkstoff): Streptokokkenangina, ambulant erworbene Pneumonie bei ansonsten gesunden jungen Patienten, Infektion durch β-Laktamasebildende Staphylokokken, pseudomembranöse Enterokolitis nach Antibiotikabehandlung, Chlamydieninfektion, eine systemische MRSA-Infektion und eine bakterielle Meningitis mit Listeriennachweis.

19 Intoxikationen

Medikamentöse Therapie von Vergiftungen

Allgemeine Behandlungsprinzipien

- Aufrechterhaltung der Vitalfunktion
- Verhinderung weiterer Giftresorption
- Beschleunigung der Giftelimination
- Antidot-Therapie.

Medikamentöse Verhinderung weiterer Giftresorption

Pharmakologisch lässt sich die weitere Giftresorption hemmen durch Induzieren von Erbrechen und Hemmen der gastrointestinalen Resorption.

Induziertes Erbrechen

Mittel der Wahl ist Sirup ipecacuanha: stimuliert das Brechzentrum, die Wirkung tritt nach ca. 20 min ein.

- Nicht mehr empfohlen:
  - Apomorphin: Agonist am Dopamin-D_2-Rezeptor. Es können schwere unerwünschte Wirkungen wie Atemdepression und Blutdruckabfall auftreten
  - Kochsalzlösungen: Gefahr der Hypernatriämie.

Kontraindikationen:

- Bewusstlosigkeit
- Intoxikation mit Schaumbildnern: Erstickungsgefahr
- Säuren und Laugen: Schädigung des Ösophagus
- Lösungsmitteln: pulmonale Schädigung bei Aspiration.

Hemmen der Resorption

- Aktivkohle: wird selbst nicht resorbiert, bindet aber viele Stoffe. Universell einsetzbar
- Silikone: dienen als Entschäumer bei Intoxikationen mit Schaumbildnern
- Paraffinum: bei Intoxikationen mit fettlöslichen Substanzen
- Antazida oder Milch: zur Neutralisation bei Säurevergiftungen
- Zitronensaft: zur Neutralisation bei Laugenvergiftungen.

Medikamentöse Beschleunigung der Giftelimination

Die Ausscheidung der Gifte kann beschleunigt werden durch:

- Forcierte Diurese: mit Mannit oder Furosemid
- Alkalische Diurese mit $NaHCO_3$: bei Intoxikationen mit Barbituraten oder Salicylaten
- Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs mit Aktivkohle oder Colestyramin bei Intoxikation mit Digitoxin, Cumarinen
- Hämoperfusion und Hämodialyse.

Antidot-Therapie

Tab. 19.1 Antidot-Therapie bei Vergiftungen

Intoxikation	Antidot	Verweis
Acetylcholinesterasehemmer, z. B. Insektizide wie E605, Parathion	Atropin, Oxime	→ Kap. 2
Amanitin (Knollenblätterpilz)	Silibinin, Penicillin	s. u.
Antihistaminika	Physostigmin	→ Kap. 3
Arsen	DMPS	s. u.
Atropin, z. B. Tollkirsche	Physostigmin	→ Kap. 2
Benzodiazepine	Flumazenil	→ Kap. 17
Blei	Na_2-Ca-EDTA, DMPS	s. u.
Cumarine	Vitamin K, Faktorengabe	→ Kap. 4
Curarederivate	Neostigmin + Atropin	→ Kap. 15
Cyanide (Blausäure)	Natriumthiosulfat, 4-DMAP, Vitamin B_{12}	s. u.
Eisen	Desferoxamin	→ Kap. 10

Tab. 19.1 Antidot-Therapie bei Vergiftungen (Forts.)

Intoxikation	Antidot	Verweis
Heparin	Protamin	→ Kap. 4
Herzglykoside	Kalium, Lidocain, Digitalis-Antitoxin • Atropin bei Bradykardie • Phenytoin bei ventrikulärer Tachykardie	→ Kap. 7
Methanol	Ethanol	s. u.
Met-Hb-Bildner	Methylenblau, Toluidinblau	s. u.
Muskarinrezeptorantagonisten	Physostigmin	→ Kap. 2
Neuroleptika	Biperiden	→ Kap. 17
Opiate	Naloxon, Naltrexon. **Ausnahme** Buprenorphin: Antidot ist Doxapram	→ Kap. 13
Paracetamol	Acetylcystein oder Methionin, Cysteamin	→ Kap. 13
Quecksilber	Dimercaprol, DMPS	s. u.
Thallium	Eisen-III-Hexacyanoferrat (Berliner Blau)	s. u.
Trizyklische Antidepressiva	Physostigmin	→ Kap. 17

Intoxikation mit Metallen

Blei

Blei wird über die Haut, Lunge oder den Magen-Darm-Trakt resorbiert, anschließend an Erythrozyten gebunden und im Knochen abgelagert. Vergiftungen können durch die vermehrte Ausscheidung von δ-Aminolävulinsäure und Koproporphyrin im Harn nachgewiesen werden.

Typische Symptome.

- Darmkoliken
- Hypochrome Anämie mit basophil getüpfelten Erythrozyten
- Fallhand
- Verfärbungen der Zahnfleischränder, sog. Bleisaum
- Graublasse Hautfarbe
- Zentrale Schäden (Enzephalopathia saturnina) bei organischen Verbindungen.

Antidot-Therapie.

- Na_2-Ca-EDTA: Blei verdrängt Ca^{2+} aus dem Komplex und wird dann renal eliminiert
- Alternativ: DMPS (Dimercaptopropansulfonsäure): bildet mit Schwermetallen Chelatkomplexe, die renal eliminiert werden.

Quecksilber

Typische Symptome.

- Akut:
  - Gastroenteritis, **Anurie,** Urämie, Kolitis, Stomatitis
  - Lokal **starke Verätzungen** bei anorganischen Quecksilbersalzen
- Chronisch:
  - Stomatitis, gesteigerter Speichelfluss
  - Tremor, psychische Veränderungen, Sprachstörungen.

Antidot-Therapie. Dimercaprol oder DMPS: binden Hg^{2+}. Anschließend renale Elimination.

Thallium

Thallium kommt in Ratten- und Mäusegift vor.

Typische Symptome.

- 2.–3. Tag: Obstipation, Gastroenteritis, Erbrechen, Diarrhö
- Nach 10 Tagen: Polyneuropathie, Parästhesie, Hyperästhesie
- Ab 13. Tag: Haarausfall, Ausfall der lateralen Augenbrauen
- 3.–4. Monat: Lunulastreifen der Fingernägel
- Außerdem: Leber-, Nierenschädigung, Sehstörungen.

Antidot-Therapie. Eisen-III-Hexacyanoferrat (Berliner Blau): wird nach oraler Gabe selbst nicht resorbiert. Thallium unterliegt aber einem enteroenteralen Kreislauf, sodass es von Eisen-III-Hexacyanoferrat im Darm gebunden und dann ausgeschieden wird.
Die klassischen Chelatbildner sind wirkungslos.

Arsen

Typische Symptome.
- Erbrechen, schwere Diarrhö, Schockzustand
- Oligurie, Anurie
- Zentrale Atemlähmung.

Bei der chronischen Vergiftung stehen Hautveränderungen – Hyperpigmentation, Hyperkeratose – und Polyneuritis im Vordergrund.

Antidot-Therapie. DMPS.

Intoxikation mit Gasen

Cyanid (Blausäure)

Führt zur **Sauerstoffverwertungsstörung**. Cyanid bindet an Fe^{3+} und blockiert dadurch die Cytochromoxidasen der Atmungskette → innere Erstickung.

Typische Symptome.
- Hyperpnoe
- Rotfärbung der Haut, da O_2 nicht verbraucht wird
- Übelkeit, Krämpfe, Tod durch Atemstillstand.

Charakteristisch ist der Bittermandelgeruch in der Ausatemluft, der allerdings anlagebedingt nicht von jedem wahrgenommen werden kann.

> Weitere „Gerüche" bei Vergiftungen sind:
> - Knoblauchartiger Geruch bei Intoxikation mit Alkylphosphaten (E605)
> - Geruch nach faulen Eiern bei H_2S-Vergiftungen.

Antidot-Therapie.
- Natriumthiosulfat i.v.: Cyanid wird in der Leber in weniger toxisches Rhodanid (Thiocyanat) umgewandelt. Dafür wird Schwefel benötigt, das in seiner Verfügbarkeit limitiert ist. Natriumthiosulfat ist ein Schwefeldonator
- Met-Hb-Bildner (4-DMAP = 4-Dimethylaminophenol): bewirken eine Bildung von Fe^{3+} im Hämoglobin. Dadurch bindet Cyanid ans Hämoglobin und wird von den Cytochromoxidasen entfernt
- Vitamin B_{12} (Hydroxocobalamin): bindet Cyanid. Anschließend renale Ausscheidung des Cyanocobalamins.

Kohlenmonoxid

Farblos, geruchlos und geschmacklos: keine Warnwirkung. Eine Intoxikation mit CO führt zur **Sauerstoffbindungsstörung**. CO wird mit 300-fach höherer Affinität als O_2 an Fe^{2+} im Hämoglobin gebunden. Dadurch wird die Bindung von O_2 gehemmt. Es kommt zur Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve. Der Verlauf der Vergiftung hängt vom Atemminutenvolumen des Patienten ab.

Typische Symptome.
- Ab 5 % HbCO-Gehalt im Blut: erste Symptome wie Visusverminderung
- 10–20 % HbCO-Gehalt: Kopfschmerzen, HF ↑
- 30–40 % HbCO-Gehalt: Bewusstlosigkeit, **rosarote Haut**. Keine Zyanose!
- > 60 % HbCO-Gehalt: Krämpfe, Atemlähmung, Exitus letalis.

Antidot-Therapie. Kein spezifisches Antidot verfügbar.
- Entfernen aus der CO-haltigen Umgebung
- Beatmung mit 100 % O_2 unter Druck oder mit Carbogen (95 % O_2 und 5 % CO_2), um den Atemantrieb zu erhalten
- Azidosekorrektur mit $NaHCO_3$.

> Bei der Anwendung konventioneller Pulsoxymeter werden aufgrund des hellroten CO-Hämoglobins falsch hohe Messwerte angezeigt.

Reizgase

Die Wirkung ist abhängig von der Lipophilie. Je lipophiler, desto tiefer gelangen die Reizgase in das Bronchialsystem.

Typische Symptome.
- Gering lipophil (NH_3, Formaldehyd): Wirkung in Pharynx, Larynx, Trachea. Komplikation: Glottiskrampf
- Mittel lipophil (SO_2, Cl_2): Wirkung in Bronchien. Komplikation: Bronchospasmus
- Stark lipophil (Ozon, Nitrosegase, Phosgen): Wirkung in Alveolen und Kapillaren. Komplikation: Lungenödem nach Latenz von 12–24 h.

Antidot-Therapie. Kein spezifischen Antidot verfügbar.

- Glukokortikoide inhalativ und i.v.
- Furosemid oder Mannit zur Diurese beim Lungenödem.

Intoxikation mit Met-Hb-Bildnern

Zu den Met-Hb-Bildnern zählen: Nitrate, Nitrite, Chlorate, Perchlorate, Anilin, Phenacetin, Sulfonamide, Redoxfarbstoffe, DMAP. Sie oxidieren im Hämoglobin Fe^{2+} zu Fe^{3+}. Dieses sog. Met-Hb kann O_2 nicht mehr transportieren und es kommt zur Hypoxie.

Typische Symptome.

- Treten ab 10–20 % Met-Hb auf: Hypoxie, Zyanose, Blut bräunlich gefärbt
- > 60 % Met-Hb: Exitus letalis.

Antidot-Therapie. Redoxfarbstoffe (Methylenblau, Toluidinblau): sind paradoxerweise selber Met-Hb-Bildner. Als Antidot wirken sie, weil sie auch die Reduktion von Fe^{3+} zu Fe^{2+} beschleunigen und ein Redoxgleichgewicht bei ungefährlichen 8 % Met-Hb einstellen.

Alkoholvergiftung

Ethanol

Die typischen Symptome einer Ethanolvergiftung sind hinreichend bekannt. Üblicherweise treten narkotisierende Wirkungen ab 2 ‰ und der Tod bei 4–5 ‰ ein.

Kinetik. Ethanol verteilt sich im Gesamtkörperwasser. Die Metabolisierung erfolgt über die Alkohol- und Aldehyddehydrogenase (90 %) und über Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenasen (induzierbar) und Katalase. Die Elimination entspricht einer Kinetik 0. Ordnung mit 0,15 ‰/h.

Antidot-Therapie. Ein spezifisches Antidot ist nicht verfügbar.
Aus pharmakologischer Sicht ist bei **chronischem** Alkoholabusus die Entwicklung einer Wernicke-Enzephalopathie wichtig, die auf einem Thiaminmangel beruht → Therapie: Vitamin B_1 (Thiamin).

Methanol

Bei der Metabolisierung von Methanol über die Alkohol- und Aldehyddehydrogenase entsteht Formaldehyd und Ameisensäure. Letztere ist wesentlich für die Symptome verantwortlich. Die Ameisensäure wird dann langsam unter Mitwirkung von Tetrahydrofolsäure zu CO_2 und H_2O entgiftet.

Typische Symptome.

- Narkotische Phase mit Rausch
- Metabolische Azidose ab dem 2. Tag
- Sehstörung ab dem 3. Tag
- Stoffwechselentgleisung und Atemlähmung.

Antidot-Therapie.

- Ethanol (Ziel: 1 ‰): besitzt eine höhere Affinität zur Alkoholdehydrogenase als Methanol. Dadurch wird die Metabolisierung von Methanol zur toxischen Ameisensäure gehemmt
- Weiterhin: Azidosetherapie mit $NaHCO_3$, Gabe von Folsäure zur Beschleunigung der Entgiftung der Ameisensäure, Hämodialyse.

Pilzvergiftung

Knollenblätterpilz

90 % der tödlichen Pilzvergiftungen in Mitteleuropa sind auf den Knollenblätterpilz zurückzuführen. Das Toxin (Amanitin) hemmt die RNA-Synthese.

Typische Symptome.

- Initial Beschwerdefreiheit
- Nach ca. 12 h: gastrointestinale Symptome: Erbrechen, Diarrhö, Koliken
- Nach 2 d zunächst Besserung
- Dann Lebernekrose: Blutgerinnungsstörungen, Leberzerfallkoma
- Akutes Nierenversagen.

Antidot-Therapie. Silibinin – hemmt Aufnahme von Amanitin in Leberzelle – und Penicillin – Wirkmechanismus unklar – wirken nur, wenn sie frühzeitig gegeben werden. Ansonsten kann man nur Allgemeinmaßnahmen anwenden.

Fliegenpilz

Vergiftungen mit dem Fliegenpilz sind selten und verlaufen auch selten tödlich. Gelegentlich wird der Fliegenpilz als Rauschdroge eingenommen. Die Toxine sind Isoxazole und wirken als GABA-Agonist.

Typische Symptome. Psychose ähnlich dem Alkoholrausch.

Antidot-Therapie.

- Bei anticholinergen Symptomen: Physostigmin
- Bei starken Erregungszuständen: Neuroleptika.

Sonst keine spezifische Therapie.

Vergiftung mit bakteriellen Toxinen

Botulinustoxin

Das Botulinustoxin wird von Clostridium botulinum gebildet. Intoxikationen können durch den Genuss von verdorbenen Konserveninhalten entstehen. Das Toxin ist das stärkste bakterielle Gift. Es verhindert die Ausschüttung von Acetylcholin aus den Nervenendigungen in den synaptischen Spalt. Es kommt zu einer vollständigen Lähmung der cholinergen Nervenfasern und zu einer schlaffen Paralyse der quer gestreiften Muskulatur.

Das Botulinustoxin (Botox) wird therapeutisch angewandt bei Dystonien wie dem Blepharospasmus (Lidkrampf), Torticollis spasmodicus, hemifazialen Spasmen, Schreibkrampf oder hyperkinetischen Störungen. Dazu injiziert man eine sehr geringe Dosis in die betroffenen Muskelpartien, wodurch sie gelähmt werden, eine systemische Wirkung aber ausbleibt. Die Wirkung hält etwa ein Vierteljahr an.
In der Schönheitschirurgie wird ebenfalls Botox angewandt.

Typische Symptome.
- Diplopie, Dysphagie, Sprechstörungen, Mundtrockenheit
- Obstipation, Miktionsstörung
- Tod durch Lähmung der Atemmuskulatur.

Antidot-Therapie. Botulismus-Antitoxin, evtl. Acetylcholinesterasehemmer, z. B. Neostigmin.

Tetanustoxin

Das Tetanustoxin wird von Clostridium tetani unter anaeroben Bedingungen gebildet. Intoxikationen können durch Wundinfektionen entstehen. Das Tetanustoxin verhindert die Freisetzung des inhibitorischen Neurotransmitters Glycin aus Interneuronen. Es kommt zur gesteigerten Aktivität der Motoneurone mit erhöhtem Muskeltonus, Spastik und tonisch-klonischen Krämpfen.

Typische Symptome.
- Risus sardonicus (verzerrtes Lachen)
- Trismus (Kiefersperre)
- Opisthotonus (Überstreckung Hals und Rumpf)
- Atemlähmung.

Antidot-Therapie. Tetanus-Antitoxin. Wirkt aber nur, solange das Toxin noch nicht neuronal aufgenommen wurde.

Diphtherietoxin

Das Diphtherietoxin wird von Corynebacteriacae diphtheriae gebildet, hemmt die Proteinsynthese und führt so zum Zelltod.

Typische Symptome.
- Lokal: Angina mit Bildung von Pseudomembranen auf den Tonsillen, Erstickungsanfälle bei Krupp
- Systemisch: Myokarditis mit hoher Letalität, Polyneuropathie, akutes Nierenversagen.

Antidot-Therapie.
- Diphtherie-Antitoxin, bindet noch frei zirkulierendes Toxin
- Penicillin: verhindert Erregervermehrung.

Dioxin

Dioxin gehört zu den potentesten künstlich hergestellten Giftstoffen. Bekannt wurde es durch die Umweltkatastrophe in Seveso in der Nähe von Mailand im Jahr 1976. Die toxische Wirkung beruht auf einem rezeptorvermittelten Prozess. Dioxin steigert die DNA-Transkription und Proteinbiosynthese.
Zu den Symptomen zählen Chlorakne, Übelkeit und Erbrechen, diffuse Nervenschäden, Störungen des Fettstoffwechsels und Leberfunktionsstörungen.
Dioxin ist außerdem ein Kanzerogen.

CHECK-UP

- ☐ Beschreiben Sie Symptome und Therapie inkl. Wirkmechanismus einer Cyanidvergiftung.
- ☐ Wieso wird Ethanol zur Behandlung einer Methanolvergiftung verwendet?
- ☐ Nennen Sie die typischen Antidot-Therapien für Intoxikationen mit: Parathion, Blei, Antihistaminika, Thallium und Met-Hb-Bildnern.

Literaturverzeichnis

Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. K. Aktories, U. Förstermann, F.B. Hofmann, K. Starke. Elsevier GmbH, München, 10. Auflage, 2009.

AWMF-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), 2009, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 003/001. Zugriff am 20.4.2010 unter https://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll

Crashkurs Pharmakologie. C. Dellas. Elsevier GmbH, München, 2. Auflage, 2006

Empfehlungen zur Malariavorbeugung (Stand März 2010). Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit. 2010, Zugriff am 22.7.2010 unter http://www.dtg.org

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG – Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

W. A. Scherbaum, W. Kerner. 2007, Zugriff am 3.6.2010 unter http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de

■ Fachinformationen der verschiedenen Wirkstoffe und Fachzeitschriften zu verschiedenen Erkrankungen

Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. und Österreichische AIDS-Gesellschaft. 2010, Zugriff am 23.7.2010 unter http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1

DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen. Dachverband Osteologie e. V. Osteologie 2009, 18: 304–328

Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen tiefen Atemwegsinfektionen (akute Bronchitis, akute Exazerbation einer Bronchitis, Influenza und andere respiratorische Virusinfektionen) sowie ambulant erworbener Pneumonie. Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und des Kompetenznetzwerkes CAPNETZ, 2009. Zugriff am 22.7.2010 unter http://leitlinien.net/

Guidelines in the prevention, diagnosis, and treatment if infective endocarditis (new version 2009). G. Habib, B. Hoen, P. Tornos, F. Thung et al. European Heart Journal 2009, 30: 2.369–2.413

Kommentar zu den ESC-Leitlinien „Guidelines on Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism" Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung e. V., Kardiologe 2009, 3: 272–282

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter", 2008. Zugriff am 14.4.2010 unter http://www.dgn.org/-leitlinien-online.html

Leitlinien für Diagnostk und Therapie in der Neurologie. H.C. Diener, N. Putzki. Georg Thieme Verlag 2008

Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. Deutsche Hochdruckliga e. V. DHL – Deutsche Hypertonie Gesellschaft, 2008. Zugriff am 15.3.2010 unter http://www.hochdruckliga.de/guideline.htm

Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK). Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin, 2009. Zugriff am 23.4.2010 unter http://leitlinien.net/

Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, S. Matthaei, R. Bierwirth, A. Fritsche et al., Diabetologie 2009; 4: 32–64

Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2010. Zugriff am 10.4.2010 unter http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma

Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2009. Zugriff am 9.3.2010 unter http://www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de

Nationale VersorgungsLeitlinie COPD. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2010. Zugriff am 10.4.2010 unter http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd

Prophylaxe der infektiösen Endokarditis. C.K. Naber, B. Al-Nawas, H. Baumgartner, H.-J. Becker et al. kardiologie 2007, 1: 243–250

Arzneimittelregister

Hier sind alle im Buch vorkommenden Substanzen inklusive Elementen, Salzen und pflanzlichen Stoffen aufgelistet, u. a. z. B. Lithium, Jodid und Melisse. Zur schnellen Orientierung steht bei jedem Eintrag der Oberbegriff, z. B. „Adrenalin – Sympathomimetikum". Handelsnamen sind nicht aufgeführt.

Sachregister

Die Substanzen und Substanzgruppen finden Sie im Arzneimittelregister.

last minute – die Zeit läuft davon!

Sie haben das Fach bereits einmal gelernt und wollen das Wichtigste in letzter Minute vor der Prüfung wiederholen. Genau das bietet Ihnen die last minute Reihe:

- nur die Fakten, die zum Bestehen der Prüfung notwendig sind
- Farbkodierung: Gewichtung nach IMPP-Häufigkeit
- Einteilung in schnell schaffbare Lerneinheiten
- Kurzes Onlinetraining für die mündliche Prüfung mit typischen Fragen und Antworten.

Von Studenten dringend empfohlen:

„Damit schaffst Du den relevanten Stoff in minimaler Zeit."

„Das ist eine wichtige und abwechslungsreiche Alternative zum reinen Fragen-Kreuzen."

„Super ist das vorgegebene Gerüst zum strukturierten und effektiven Lernen."

Plus: Online Wissensüberprüfung

- IMPP-Fragen
- Mündliche Prüfungsfragen mit Antworten

mit dem Plus im Web
Zugangscode im Buch

last minute - Optimale Prüfungsvorbereitung in letzter Minute. So gehen Sie sicher und selbstbewusst ins Examen.

ISBN 978-3-437-43011-4

ELSEVIER

www.elsevier.de
www.elsevier.com